

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

965

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christiane COUMEL, née CHEMIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 21 Septembre 1934, à Toulouse (Haute-Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Contribution à l'étude des Spirolactones
dans
le syndrome néphrotique de l'enfant**

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christiane COUMEL, née CHEMIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 21 Septembre 1934, à Toulouse (Haute-Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Contribution à l'étude des Spirolactones
dans
le syndrome néphrotique de l'enfant**

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur



I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin N...
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
	Tenon LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	N...
	Boucicaut LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULIÉ (P.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)
 Clinique médicale propédeutique (Broussais)
 Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)
 Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)
 Clinique neurologique (Salpêtrière)
 Cliniques obstétricales } Baudelocque
 } Foch (Suresnes)
 Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)
 Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)
 Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)
 Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)
 Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)
 Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)
 Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)
 Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)
 Clinique stomatologique (Pitié)
 Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)
 Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)
 Clinique urologique (Cochin)
 Embryologie
 » (Prof. à titre personnel)
 Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)
 Histologie
 Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)
 Hygiène et médecine préventive
 » » (Prof. à titre personnel)
 Médecine du Travail
 Médecine légale
 Microbiologie (Bactériologie et virologie)
 Parasitologie
 » (Prof. à titre personnel)
 Pathologie chirurgicale
 » » (Prof. à titre personnel)
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie respiratoire
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie
 » (Prof. à titre personnel)
 Physiologie
 » (Prof. à titre personnel)
 » (Prof. à titre personnel)
 Physiologie et pathologie obstétricale
 Physique médicale
 » » (Prof. à titre personnel)
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Thérapeutique

MM.

DEBRAY (C.)
 DE GENNES (L.)
 DEROT (M.)
 DAVID (M.)
 GARCIN (R.)
 LACOMME (M.)
 MERGER (R.)
 VARANGOT (J.)
 RENARD (G.)
 AUBRY (M.)
 LELONG (M.)
 MARIE (J.)
 BERNARD (E.)
 MICHAUX (L.)
 COSTE (F.)
 DECHAUME (M.)
 N...
 LEMAIRE (A.)
 N...
 GIROUD (A.)
 TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
 DE SÈZE (S.)
 VERNE (J.)
 TURPIN (R.)
 JOANNON (P.)
 DEPARIS (M.)
 DESOILLE (H.)
 PIÉDELÈVRE (R.)
 FASQUELLE (R.)
 GALLIARD (H.)
 BRUMPT (L.-C.)
 COUVELAIRE (R.)
 LAURENCE (G.)
 LAVIER (G.)
 MERKLEN (F.-P.)
 MILLIEZ (P.)
 TURIAF (F.)
 BOUDIN (G.)
 CHEYMOL (J.)
 LÉVY (Mlle J.)
 BINET (L.)
 BARGETON (D.)
 PARROT (J.)
 LEPAGE (F.)
 DOGNON (A.)
 DJOURNO (A.)
 DESGREZ (H.)
 LÉGER (L.)
 CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Anatomie pathologique	{ BUSSIER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Anesthésiologie	VOURC'H (G.)

MM.

Bactériologie . . .	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
Biologie appl. à l'Éducat. phys. et aux Sports . .	PLAS (F.)
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.)

MM.

Pathologie chirurgicale . . .	{ LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHT (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>pr. s. ch.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	{
Pédiatrie- Puériculture . . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . .	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i> <i>pr. s. ch.</i> KELLERSHOHN
Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE	Clinique	{ GRASSET (J.)
		obstétricale . .	{ MAYER (M.)
			{ RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . .	{ ABOULKER (P.)	Clinique	{ DESVIGNES (P.)
	{ AMELINE (A.) <i>pr. s. ch.</i>	ophtalmologique	{ OFFRET (G.)
	{ HUGUIER (J.)		
	{ OLIVIER (C.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	{ PADOVANI (P.)	Clin. pédiatrique	
	{ POILLEUX (F.)	et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ ROUX (M.)	Clinique	
	{ VERNE (J.-M.)	psychiatrique .	BARUK (H.)
	{ DOMART (A.)	Clinique	
	{ PERRAULT (M.)	urologique . . .	KUSS (R.)
	{ RAMBERT (P.)	Médecine légale	GAULTIER
	{ THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	{ Mme BEURLAND (H.),
	{ Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
	{ QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MARI

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris

Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROYER

*Il a bien voulu nous donner les directives
qui ont présidé à l'élaboration de ce travail.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre
admiration et de notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLEMAN

*Notre reconnaissance dépasse largement
le cadre de ce modeste travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR VERMEIL

*Qui nous a constamment aidé de ses con-
seils et qui a été notre guide.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de la
reconnaissance que nous lui devons.*

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
AU COURS DE L'EXTERNAT

1^{re} ANNÉE :

MONSIEUR LE DOCTEUR S. BLONDIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR S. DE SÈZE

2^e ANNÉE :

MONSIEUR LE DOCTEUR FAULONG

MONSIEUR LE DOCTEUR TRICOT

3^e ANNÉE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEPARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA

Il est bien établi aujourd'hui que le syndrome néphrotique ne correspond pas à une entité anatomo-clinique définie [1, 6, 38, 47, 51, 98].

La mise au point et la pratique de plus en plus courante de la biopsie rénale [25, 72, 73], soit chirurgicale [52], soit par ponction biopsie transcutanée, ont permis de retrouver des étiologies très diverses. Plusieurs d'entre elles sont des entités déjà définies comme par exemple : certaines glomérulo-néphrites aiguës ou chroniques, l'amylose rénale, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Kimmestiel-Wilson, le purpura rhumatoïde, les pyélonéphrites, les thromboses des veines rénales ... [16, 50].

Les syndromes néphrotiques dits « idiopathiques » appartiennent pour la plupart au groupe récemment individualisé des glomérulites membraneuses, groupe au sein duquel la microscopie optique, et surtout la microscopie électronique, permettent des différenciations de plus en plus poussées [7, 10, 35, 66, 67, 74, 88].

Mais, malgré leur grande diversité étiologique, les syndromes néphrotiques ont en commun un enchaînement de processus physiopathologiques que l'on peut schématiser de la façon suivante : le phénomène primitif paraît être la perte de protéines par les urines et probablement aussi par l'intestin, cette fuite protidique tient sous sa dépendance la baisse des protides sanguins. L'augmentation du taux des lipides et du cholestérol ne connaît pas actuellement d'explication unanimement acceptée [29, 48, 49]. L'apparition des œdèmes est sous la dépendance de l'abaissement des protides, mais leur persistance, leur évolution ultérieure s'accompagnent, comme dans certains œdèmes cirrhotiques et cardiaques, d'un phénomène d'hyperaldostéronisme particulièrement bien mis en lumière ces derniers temps et qui est responsable de la rétention sodée dans les tissus, avec disparition complète de l'élimination sodée urinaire [9, 17, 21, 23, 24, 26, 33, 56, 57, 65, 69, 70, 75, 93, 100, 103]. Si bien que le dosage du sodium dans l'urine est l'un des meilleurs tests de surveillance du néphrotique.

Une des plus grandes difficultés du traitement des œdèmes néphrotiques est de déclencher la natriurèse ; la découverte de substances, s'opposant soit à l'action de l'aldostérone, soit à sa sécrétion au niveau

de la surrénale, devait permettre d'envisager une action efficace sur ce point particulier du mécanisme d'entretien de ces œdèmes [14, 31, 39, 53, 55, 86].

Nous disposons pour cela des adrénostatiques et des spirolactones.

1) Les *adrénostatiques* réalisent une « surrénalectomie chimique ». On connaît :

— l'*amphénone* qui inhibe la synthèse de la corticostérone, de l'hydrocortisone et de l'aldostérone ; c'est un corps très toxique qui donne lieu à des accidents secondaires très importants et il n'est plus utilisé en clinique humaine [37] ;

— le *SU.4885*, qui, par un blocage de la 11- β -hydroxylase, s'oppose à la synthèse des stéroïdes surrénaux, est un corps bien toléré ; mais il a peu d'applications thérapeutiques [13, 34].

2) Les *17-stéroïdes spirolactones* ont un mode d'action différent : ils s'opposent aux effets périphériques des minéralo-corticoïdes, plus spécialement à ceux de l'aldostérone, au niveau du rein [12, 14, 28, 42, 43, 91, 99]. Ces corps furent découverts par CELLA en 1957 ; en 1959, fut commercialisé l'un des dérivés les plus utilisés, car le plus actif par voie orale, la *spironolactone*.

Nous allons étudier les propriétés de ces substances dans l'ordre suivant :

1) Propriétés chimiques ;

2) Action pharmacodynamique ;

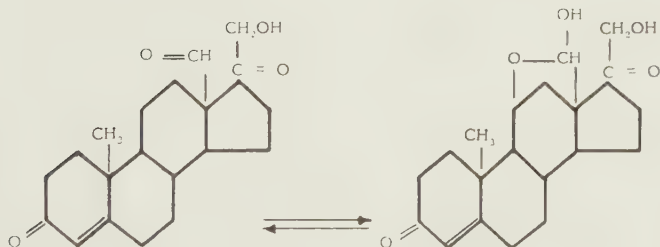
3) Mode d'emploi et résultats cliniques ;

avant d'examiner leur intérêt thérapeutique dans les syndromes néphrotiques de l'enfant.

ETUDE CHIMIQUE DES SPIROLACTONES

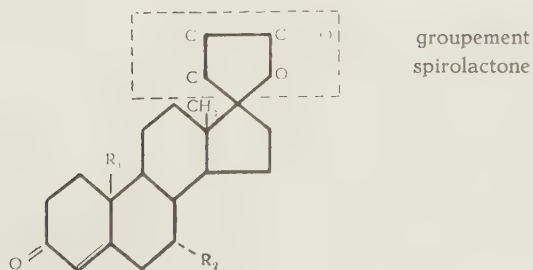
Ce sont des stéroïdes de synthèse dont la structure présente avec l'aldostérone une nette analogie [11, 12].

ALDOSTÉRONE



forme aldéhyde $\rightleftharpoons$ forme hémiacétal

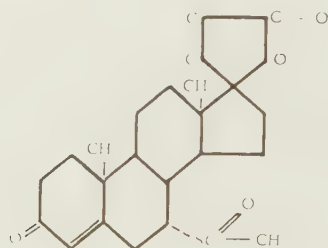
SPIROLACTONES



Dans la formule de la spironolactone, que nous étudions dans ce travail, les radicaux R1 et R2 ont les formules suivantes :



On obtient ainsi :



ACTION DES SPIROLACTONES

I) LES SPIROLACTONES N'ONT PAS D'ACTION PROPRE SUR LE REIN : ILS N'AGISSENT QUE DANS LA MESURE OU IL EXISTE UN HYPERALDOSTÉRONISME

En effet, antagonistes physiologiques de l'aldostérone [28, 40, 77, 87], ils se substituent par un mécanisme compétitif à l'action de cette hormone minéralo-corticoïde au niveau des différents tissus où elle agit, avant tout au niveau du tubule rénal et ils exercent sur l'excrétion rénale des électrolytes des effets opposés à ceux de l'aldostérone.

— KAGAWA [44, 45, 46] a étudié *chez l'animal* l'activité des spirolactones.

Il a observé que, chez le rat surrénalectomisé soumis à un régime hypersalé et recevant de la D.O.C.A. ou de l'aldostérone, les spirolactones bloquaient l'action des minéralo-corticoïdes sur les électrolytes urinaires.

L'inversion des effets rénaux des minéralo-corticoïdes se caractérisait par une augmentation de l'excrétion chloruro-sodée, par une diminution de l'excrétion du potassium, de l'ammoniaque et s'accompagnait d'une élévation du rapport urinaire sodium/potassium.

Cette dernière action constitue un excellent test d'activité des spirolactones.

Si le rat surrénalectomisé ne reçoit aucun minéralo-corticoïde exogène, les spirolactones demeurent inefficaces.

— LIDDLE [52, 53] a vérifié *chez l'homme* les expériences de KAGAWA chez l'animal. Deux sujets volontaires soumis à un régime de restriction sodée (stimulation physiologique de la sécrétion d'aldostérone) ont répondu à l'action des spirolactones en inversant les effets électrolytiques de l'aldostérone. A l'inverse, si le sujet normal est soumis à un régime hypersalé (inhibition de la sécrétion physiologique de l'aldostérone), les spirolactones sont sans action.

Au total, les spiro lactones s'opposent aux effets des minéralo-corticoïdes sur l'excrétion des électrolytes urinaires : ils augmentent l'élimination sodée, ils diminuent l'excrétion du potassium [54, 76, 77, 78].

Cette action est *indirecte*, elle est liée à la présence d'aldostérone ; en l'absence de cette hormone, les spiro lactones ne sauraient être utilisés en vue d'obtenir une réponse natriurique.

Cette action est *périphérique* : elle s'exerce au niveau de l'organe effecteur et non au niveau de la cortico-surrénale ; les *spiro lactones* *n'inhibent pas la sécrétion cortico-surrénalienne d'aldostérone* [18].

II) LES SPIROLACTONES N'ONT PAS D'AUTRE ACTION PHARMACODYNAMIQUE ACTUELLEMENT CONNUE

— Ils n'ont aucun effet endocrinien de type cortisonique et ne semblent pas avoir d'activité anabolique, androgène, œstrogène ou progestative.

— Ils ne modifient pas les fonctions surrénales et pituitaires : l'excrétion des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes reste inchangée [18].

— Enfin, ils n'exercent pas d'action sur la filtration glomérulaire, sur l'élimination libre de l'eau ni sur l'aptitude du rein à concentrer l'urine.

III) LE LIEU D'ACTION OU S'EXERCE L'EFFET ANTI-ALDOSTÉ- RONE DE CES CORPS SOULÈVE UN GRAND INTÉRÊT, mais ce problème n'est pas encore entièrement résolu

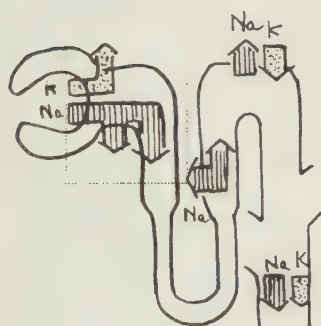
— Ce sont les travaux de VANDER, MALVIN, WIDDLE qui ont permis, à l'aide de la technique de la diurèse-interrompue, d'étudier l'action de l'aldostérone et des spiro lactones au niveau du tubule rénal [94, 95].

— Au cours d'expériences faites chez le chien normal, ces auteurs remarquèrent que les prélèvements d'urine au niveau de la partie distale du tubule étaient de concentration sodée faible ; si le chien est surrénalectomisé ou s'il reçoit des spiro lactones, la concentration sodée de la partie distale s'élève. Ainsi l'action de l'aldostérone et des spiro lactones serait localisée au niveau de la région distale du tubule rénal.

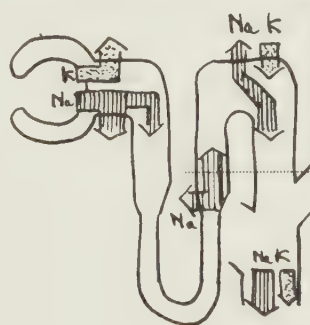
— Si le rôle du segment distal est reconnu par l'ensemble des auteurs, c'est sur la possibilité d'autres lieux d'action où s'exercerait l'antagonisme aldostérone-spirolactone que porte la discussion.

IV) ASSOCIATION SALIDIURÉTIQUES-SPIROLACTONES

L'action des spirolactones s'exprime au niveau du segment distal du tubule, celle des salidiurétiques (du type dérivés thiazides) s'exerce au niveau de la partie proximale du tubule rénal : le schéma suivant résume le lieu d'action différent de ces deux types de diurétiques du sodium et suggère l'intérêt d'associer leur action.



DIURÉTIQUES THIAZIDES
Action proximale



SPIROLACTONES
Action distale

En effet, dans certains cas de syndrome œdémateux s'accompagnant d'une réaction d'hyperaldostéronisme importante, les salidiurétiques en inhibant la réabsorption proximale du sodium, ne s'opposent pas à l'action distale de l'aldostérone, leurs effets sont annihilés et le syndrome hydropigène ne s'améliore pas mais s'entretient [58, 59].

Les spirolactones se substituant à l'action de l'aldostérone, permettront d'entraîner en association avec les salidiurétiques, une importante diurèse sodée [90].

ACTION THÉRAPEUTIQUE

Ayant brièvement rappelé les effets et le lieu d'action des spirolactones, nous comprenons mieux les principes qui doivent nous guider dans le maniement de ces substances :

Tout d'abord, mettre en évidence l'hyperaldostéronisme du malade en s'aidant du dosage du sodium et du potassium dans les urines, et si possible du dosage de l'aldostéronurie.

Puis établir la dose quotidienne du traitement : celle-ci dépend du malade, de son âge. Chez l'enfant elle sera recherchée par tâtonnements en commençant par des doses de 150 mg, puis en augmentant progressivement à 200, 250 mg, même 300 mg jusqu'à ce que l'effet cherché soit obtenu.

EFFET DE CE TRAITEMENT

L'action thérapeutique apparaît lentement, progressivement, au bout de deux à six jours.

Elle sera suivie sur le taux des électrolytes sanguins et urinaires et sur la courbe de la diurèse et du poids.

Habituellement, l'augmentation de l'élimination sodée s'accompagne d'une élévation de la diurèse hydrique, puis les œdèmes fondent, le poids s'abaisse et l'état général s'améliore.

Il ne semble pas y avoir d'épuisement de l'action du produit ; lors d'une deuxième cure, on observe souvent une réponse natriurique et diurétique plus rapide [22, 32, 36, 41, 96]. L'action des spirolactones ne se prolonge pas au delà de deux à trois jours après l'arrêt du traitement. Il est donc utile de les prescrire, à doses fortes et de façon continue, dès le début de la poussée œdémateuse d'un syndrome néphrotique, pendant dix à vingt jours jusqu'à l'obtention des résultats désirés. Mais peut-être serait-il nécessaire, une fois les œdèmes asséchés, de réduire la prise journalière en cherchant à établir une dose seuil qui permettrait une diurèse sodée satisfaisante, et éviterait la réapparition d'une nouvelle poussée de rétention hydro-saline.

Cependant les effets des spirolactones ne sont pas toujours aussi bénéfiques et satisfaisants ; parfois, ils ne parviennent pas à déclencher une diurèse sodée chez des sujets œdémateux malgré des doses élevées, capables de neutraliser les effets rénaux de l'aldostérone. On peut penser (selon VEYRAT, MÜLLER [102]) que, dans certains

cas, la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal étant très intense, il ne parvient que très peu ou même pas du tout de sodium au tube distal ; dans une telle situation, l'aldostérone comme les spirolactones sont sans action possible. Si du sodium apparaît au tube distal, lors de l'utilisation d'un salidiurétique par exemple, la réaction d'hyperaldostéronisme s'exercera, l'effet du salidiurétique sera annihilé.

Pour obtenir une natriurèse dans ces cas-là, il faudra agir à la fois sur la réabsorption proximale et sur la réabsorption distale du sodium, ainsi paraît s'expliquer l'utilité de l'association *spirolactone-salidiurétique*, chacun faisant appel pour agir à un mécanisme qui lui est propre mais dont la conjugaison est parfois satisfaisante [63].

Enfin, pour conclure ce paragraphe, il n'est pas inutile de souligner que ces corps anti-aldostérone ne représentent pas un *traitement étiologique mais un traitement symptomatique*.

Les œdèmes asséchés, le poids stabilisé, il convient de rechercher et de traiter la cause du syndrome néphrotique. Dans le groupe des glomérulites membraneuses, la cortisone et ses dérivés de synthèse gardent toutes leurs indications [15, 20, 71, 81]. Cependant, leur association aux spirolactones permet, semble-t-il, de les utiliser à des doses inférieures à celles qui sont nécessaires quand on les emploie seuls. Nous reverrons ce fait à propos de nos observations.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Jean-Bernard C..., deuxième enfant, est âgé de quinze mois quand commence sa maladie.

Son développement psychomoteur a été normal, on ne relève parmi les antécédents personnels et familiaux aucun fait notable.

Au début du mois de février 1960, à la suite d'une rhino-pharyngite, les parents de l'enfant remarquent une augmentation de poids et un œdème palpébral matinal.

Le médecin qui examine l'enfant, confirme le diagnostic de néphrose par les examens suivants : l'albuminurie est importante à 1 g ‰, les protides sont bas à 40 g, les lipides et le cholestérol sont augmentés respectivement à 12 g et 6 g ; l'urée sanguine est élevée à 0,65 g. Enfin, la tension artérielle est normale à 9,5-5.

L'enfant est mis à un régime riche en protides, pauvre en sodium, et il est traité par 1 million d'unités de pénicilline et par 30 mg de prednisone par jour.

L'effet de ce traitement est nul. Les œdèmes augmentent, la diurèse reste basse (200-300 cm³) malgré l'adjonction d'une cure de trois jours de chlorothiazide (250 mg/jour). L'albuminurie s'élève à 25 g ‰ et l'urée sanguine dépasse 1 g ‰.

Enfin dans les urines apparaissent des cylindres granuleux. La tension artérielle s'est élevée légèrement, maxima à 11 (9 au début de la maladie). Devant cette aggravation, l'enfant est hospitalisé le 25 février 1960 dans le service du Professeur Julien MARIE, au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

A L'ENTRÉE

Chez un enfant de quinze mois, pesant 16 kg, pour une taille de 82 cm, on est frappé par l'importance des œdèmes et par une ascite volumineuse (le périmètre abdominal est de 85 cm).

La tension artérielle est à 13-8 et elle se maintiendra élevée pendant tous les jours suivants, atteignant et dépassant à plusieurs reprises 15-10.

Un bilan de la néphrose est fait dans le service :

— *dans le sang*, on retrouve l'hypoprotéïnémie à 30 g/l, l'élévation du taux des lipides à 30 g, du cholestérol à 3,70 g et de l'urée sanguine à 1,25 g ; enfin la natrémie est basse à 125 mEq et la kaliémie élevée à 6,8 mEq ;

— *dans les urines* : l'élimination du sodium est nulle (inférieure à 1 mEq/24 h), l'élimination du potassium est à 20 mEq/24 h. L'albuminurie oscille entre 2 et 5 g/24 h. Les hématies-minute sont à 40.000. La clearance de la créatinine est basse à 40 ml/m.

En résumé : signes biologiques caractéristiques de néphrose avec augmentation nette de l'urée sanguine et de la kaliémie ; élimination nulle de sodium dans les urines (si bien que le rapport urinaire Na/K est inversé).

EVOLUTION

L'évolution thérapeutique est le point particulièrement intéressant de cette observation.

Dans un premier temps, on décide de traiter l'enfant par les antibiotiques et un régime pauvre en sel, en eau.

Sous l'influence de ce traitement, survient une chute pondérale de 5 kg en huit jours, et le poids se maintiendra aux environs de 12 kg. Cependant cette perte de poids semble surtout liée à une diarrhée dont l'effet bienfaisant est indiscutable.

Les divers traitements entrepris ensuite successivement de mars à mai, n'apportent aucune amélioration.

La prednisone et l'A.C.T.H. sont non seulement inefficaces mais nocifs, car ils entraînent une poussée hypertensive (16-11), si bien qu'on se trouve contraint d'y renoncer.

L'hydrochlorothiazide ne se montre pas plus actif.

Au début du mois de mai, le tableau clinique n'est guère satisfaisant : l'état général est mauvais, les œdèmes persistent, et l'enfant a pris du poids (2 kg). La natriurie est pratiquement nulle (3,3 mEq/24 h), l'urée sanguine est à 0,57 g, l'hypoprotéinémie reste très importante à 37 g/l.

Corticoides et salidiurétiques étant inefficaces, on décide d'essayer chez l'enfant un traitement par la spiro lactone (spironolactone SC.9420), produit qui, pour la première fois, est mis à notre disposition.

Avant de commencer le traitement, un dosage d'aldostérone est fait dans le laboratoire du Professeur JAYLE. Le chiffre obtenu est de 60 μ g/24 h.

La spironolactone est commencée le 22 mai et sera poursuivie jusqu'au 15 juin (soit un peu plus de trois semaines de traitement) à la dose de 100 mg d'abord, puis de 200 mg et de 300 mg.

Les résultats obtenus sont lents à apparaître et progressifs.

Cliniquement :

— *Le poids diminue* et passe de 14 kg à 11 kg (perte de 3 kg) au bout du vingtième jour de traitement.

— *La diurèse* n'est guère modifiée et oscille entre 200 et 300 cm³, avec une flèche de 450 cm³ au vingt-quatrième jour.

Du point de vue biologique :

— *Les électrolytes urinaires Na et Cl* augmentent de façon assez nette ; l'élévation de la natriurie apparaît vers le quinzième jour ; le 7 juin, le Na est à 20 mEq/24 h ; le 14 juin, à 49 mEq/24 h.

— La kalurie subit peu de modifications, basse au départ à 8 mEq/24 h, elle s'élève très modérément à 18 mEq/24 h.

— *Les électrolytes sanguins* restent dans les limites de la normale avec un sodium à 125 mEq/l (un peu bas) et un potassium normal à 5 mEq/l.

— *L'albuminurie* reste importante à 3 g-2,50 g/24 h.

— *Les protides* sont bas à 36 g. Les lipides sont normaux à 7,50 g et le cholestérol à 2,50 g.

Ce traitement est complété par une ponction d'ascite et le résultat obtenu est très satisfaisant sur les œdèmes.

— A l'arrêt de la spiro lactone, l'hydrochlorothiazide prend le relais pendant quatre semaines, en cures de trois jours (10 juin - 6 juillet).

Chaque cure entraîne une augmentation de la diurèse hydrique et une augmentation de l'élimination sodée.

Le poids s'abaisse et, en juillet, l'enfant pèse 9,500 kg.

L'albuminurie oscille entre 1 g et 1,50 g/24 h.

L'ionogramme sanguin est normal : on ne note pas d'hypokaliémie franche.

La T.A. reste élevée, maxima oscillant entre 14-16, minima oscillant entre 8-10.

L'état général est bon, la poussée œdémateuse semble jugulée.

— Le 6 juillet, on essaye de reprendre, prudemment, les corticoïdes.

D'abord la triamcinolone (7 juillet - 11 septembre), à doses faibles (8 mg/jour), en cure continue, puis discontinue quatre jours sur sept.

Les résultats sont bons sur l'albuminurie et le syndrome néphrotique, l'élimination sodée est satisfaisante, enfin la T.A. redescend, s'établit entre 8 et 10 pour la maxima, 6 et 8 pour la minima.

Quelques accidents dus au corticoïde apparaissent : une atrophie musculaire assez importante, une déminéralisation osseuse.

Puis la prednisone remplace (14 septembre - 1^{er} janvier 1961) la triamcinolone, à la dose de 10 mg, quatre jours sur sept, les doses seront progressivement abaissées à 8 mg, puis à 5 mg.

— Le 6 novembre 1960, l'état général bon rend possible une biopsie rénale.

L'examen histologique conclut à une « glomérulite membraneuse avec hypercellularité notable, début de hyalinisation intercapillaire et atteinte tubulaire ».

La prednisone est arrêtée le 1^{er} janvier 1961, l'état clinique et biologique étant satisfaisant, petit à petit l'enfant est remis à un régime normalement salé. Il est gai, vif, joue, son poids est stable.

Le dernier bilan fait avant la sortie, en mars 1961, montre :

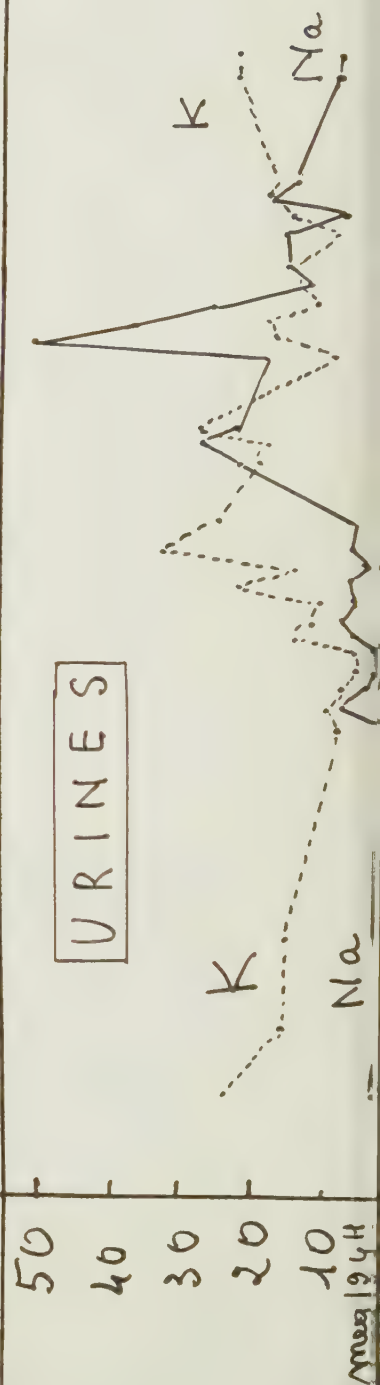
— *dans le sang :*

— protides : 70 g ;

— lipides : 6 g ;

— cholestérol : 2,25 g ;

JEAN-BERNARD C-



SPINDULE LAURE

TRAITEMENT

HYDROCHLOROTHIAZIDE
150mg / r

III III III III III

14^k

13^{kg}

12^k

11^k

10^k

500

POIDS

DIURÈSE

14 13 12 11 10

14 13 12 11 10

14 13 12 11 10

14 13 12 11 10

14 13 12 11 10

14 13 12 11 10

14 13 12 11 10

14 13 12 11 10

14 13 12 11 10

14 13 12 11 10

26 28 30 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 3 5

AVRIL

M A I

J U I N

- urée : 0,25 g ;
- Ca : 90 mg ;
- les électrolytes : Na : 134 mEq/l ; Cl : 104 mEq/l ; K : 4 mEq/l ;
- dans les urines :
 - l'albuminurie oscille entre 0,10 g et 0,30 g/24 h ;
 - l'élimination du sodium est bonne (56 mEq/24 h).

Ce bilan étant très satisfaisant, l'enfant est rendu à sa famille.

Le traitement de sortie comprend :

- une prophylaxie générale par la pénicilline ;
- une prophylaxie des infections urinaires par la furadoïne ;
- une surveillance régulière des urines.

Mais vie normale et régime alimentaire normal.

EN RESUME

Syndrome néphrotique chez un tout jeune enfant de quinze mois, chez qui on notait, à l'entrée, des œdèmes considérables, une oligurie, une élimination du sodium nulle, une T.A. à 13-8.

Histologiquement, il s'agit d'une glomérulite membraneuse avec signes de néphrite interstitielle.

L'emploi des corticoïdes (prednisone, A.C.T.H.) dans un premier temps aggrave l'état clinique. Les œdèmes persistent et la tension artérielle s'élève à 16-10.

Les spiro lactones utilisés pour la première fois, en augmentant la natriurie, permettent de rompre le cercle vicieux d'entretien des œdèmes et ainsi améliorent le pronostic vital immédiat qui eût été mauvais en leur absence.

Cette étape étant franchie, les corticoïdes sont repris avec prudence à faibles doses ; ils retrouvent leur efficacité inexistante au cours de la poussée œdémateuse.

On peut ainsi conclure que les spiro lactones nous ont permis de sortir d'une véritable impasse thérapeutique et que l'enfant leur doit sa survie.

OBSERVATION II

Marc L..., âgé de sept ans et demi, est un enfant sans antécédents pathologiques personnels et familiaux.

La maladie a débuté en mai 1956 ; à la suite d'une rougeole, des traces d'albumine sont retrouvées dans l'urine.

Après une coqueluche survenue un mois plus tard, l'albuminurie s'est élevée, oscillant entre 7 et 10 g/l.

Puis sont apparus des œdèmes, de l'ascite et une oligurie, ce tableau clinique associé à une albuminurie (à 10 g/l), à une hypoprotidémie (à 52 g) et à une hyperlipémie modérée (à 13,40 g), fait porter le diagnostic de syndrome néphrotique. Le traitement entrepris est le suivant : d'abord A.C.T.H., puis prednisolone (en cure continue à la dose de 30 mg/jour, ensuite en cure discontinue à la dose de 20 mg/jour pendant quatre jours de la semaine) associée à Extencilline toutes les trois semaines.

Dès lors, l'évolution sera faite de poussées successives ; nous les examinerons brièvement avant de nous arrêter sur le dernier épisode qui fut traité par la spironolactone.

De 1956 à 1961, on note, en dehors d'une rémission clinique et biologique de dix mois sans traitement (de février à novembre 1958), des rechutes successives d'abord bien jugulées par la prednisone, puis devenant rebelles soit qu'on augmente les doses de prednisone, soit qu'on la remplace par le Dectancyl.

L'enfant, en pleine poussée œdémateuse le 2 juin 1959, est hospitalisé pour la première fois dans le service du Professeur Julien Marie au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER). Les examens biologiques faits dans le service confirment la rechute du syndrome néphrotique (les protides sont à 48 g, les lipides à 25 g, le cholestérol à 7,8 g, enfin l'albuminurie oscille entre 7 et 15 g/24 h). Le traitement entrepris comprend, d'abord pendant quatre jours, des perfusions de sérum glucosé avec 80 U.I. d'A.C.T.H., des perfusions de plasma. Puis l'enfant reçoit pendant six jours du chlorothiazide, enfin la corticothérapie est reprise. On fait appel à la triamcinolone à la dose de 30 mg/jour pendant quatre jours de la semaine.

L'amélioration clinique et biologique survient au cours de deux crises diurétiques : l'une à 900 cm³ (sous chlorothiazide) avec une élimination sodée à 46 mEq/24 h et une excrétion du potassium à 62 mEq/24 h, l'autre à 1,100 l (sous triamcinolone) avec une élimination sodée à 135 mEq/24 h, et une élimination du potassium à 277 mEq/24 h.

L'enfant sort au bout d'un mois d'hospitalisation.

La protéinurie reste élevée à 4 g/24 h, les protides sont bas à 45 g, enfin l'élimination du sodium est bonne à 26 mEq/24 h. Le traitement de sortie comprend la triamcinolone à la dose de 30 mg/jour, pendant quatre jours de la semaine, et la prophylaxie antibiotique par Extencilline toutes les trois semaines (1.200.000 unités).

De juillet 1959 à janvier 1961, l'enfant est suivi régulièrement, le même traitement est poursuivi. Les œdèmes ne réapparaissent pas, mais l'albuminurie persiste à 3 g/24 h.

Le 17 janvier 1961, tout traitement est arrêté, l'effet ne se fait pas attendre : l'enfant prend du poids, la diurèse s'abaisse et la protéinurie augmente. L'enfant, en pleine poussée œdémateuse, est hospitalisé à nouveau dans le service du Professeur Julien MARIE au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER), le 24 janvier 1961.

A L'ENTRÉE

Il s'agit d'un enfant de sept ans et demi, au visage « cortisonique », pesant 23 kg pour 1,11 m.

Le syndrome œdémateux est très important, et il y a de l'ascite. La tension artérielle est à 14,5-10. Enfin, il existe des signes objectifs de dénutrition protéique : amyotrophie, cheveux décolorés. Le reste de l'examen est négatif.

Les divers examens biologiques montrent :

- une albuminurie à 30 g/l;
- des protides à 36 g/l;
- des hématies-minute à 88.000;
- l'ionogramme sanguin est légèrement perturbé :
 - pH : 7,32 (acidose légère);
 - Na : 133 mEq/l;
 - K : 5 mEq/l;
- enfin l'ionogramme urinaire révèle une natriurèse basse à 3 mEq/24 h avec une kaliurèse à 14 mEq/24 h.

Le traitement entrepris se propose :

- de relever les protides très bas par des perfusions de trophysan et de plasma;
- de s'opposer à la réaction d'hyperaldostérionisme, en utilisant la spironolactone à la dose de 250 mg, associée pendant trois jours à l'hydrochlorothiazide (150 mg);
- de réduire la protéinurie très élevée par les moutardes azotées (la caryo-lysine).

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT SPIRONOLACTONE-HYDROCHLOROTHIAZIDE

Après trois jours d'association, la diurèse s'est élevée à 700 cm³ et le poids s'est abaissé d'un kilo.

Six jours après le début du traitement par la spironolactone, l'élimination chloruro-sodique s'est considérablement accrue : Na 67 mEq/24 h, Cl 71 mEq/24 h, la diurèse se maintient à 700 cm³ et atteindra 1.000 cm³ deux jours après l'arrêt de la spironolactone.

Les œdèmes ont fondu et l'enfant a perdu 3 kg depuis son hospitalisation (23 kg-20 kg).

On arrête alors la spironolactone.

Au bout de huit jours, la courbe de poids remonte, la diurèse est à 250 cm³ et la natriurie est à 6 mEq/24 h, l'élimination du potassium à 27 mEq/24 h.

La spironolactone est reprise le 9 février :

— d'abord seule pendant six jours : elle n'a aucune action natriurique (le sodium urinaire reste bas à 7,3 mEq/24 h), ni aucune action diurétique franche (400-450 cm³);

— puis associée à l'hydrochlorothiazide pendant trois jours (2 comprimés), elle entraîne aussitôt une crise diurétique à 950 cm³, puis une perte de poids de 1 kg, enfin une bonne élimination sodique à 55 mEq/24 h, mais l'élimination du potassium n'augmente pas (27 mEq/24 h).

Par ailleurs, la caryolysine est vite remplacée par le chloraminophène (car elle entraîne des vomissements) à la dose de 2 comprimés par jour.

Mais les moutardes azotées n'arrivent pas à réduire la protéinurie qui oscille autour de 8 g/24 h.

Enfin l'hématurie microscopique est persistante : 9.000 hématies-minute, et cette association au syndrome néphrotique fait envisager le diagnostic de néphrite lobulaire, qui n'a pu être confirmé par la biopsie rénale (les parents ayant refusé cet examen).

Enfin le chloraminophène est remplacé par le Médrol à raison de 2 comprimés pendant quatre jours par semaine (25 février 1961).

L'enfant est rendu à sa famille le 26 février 1961, le traitement de sortie est le suivant :

- Médrol : 2 comprimés, quatre jours par semaine.
- Spironolactone : 250 mg/jour.
- Hydrochlorothiazide : en cure de trois jours tous les quinze jours (50 mg/jour).

Dès le début mars, apparaissent des douleurs abdominales, de la fièvre, des urines troubles, on pense à une colibacillose ; mais le 6 mars, apparaissent des signes de pleurésie gauche, si bien que l'enfant est rehospitalisé dans le service le 13 mars 1961.

Dès l'entrée, la clinique, la radio et la ponction confirment le diagnostic de pleurésie gauche.

Le liquide de ponction est un peu louche, stérile, contient 14 g d'albumine et de nombreuses cellules qui sont des polynucléaires non altérés.

Le traitement comporte :

- outre la thérapeutique antibiotique polyvalente ;
- la spironolactone à la dose de 250 mg ;
- et le Médrol, 2 comprimés quatre jours par semaine.

Un nouveau bilan biologique de la néphrose est fait : l'ionogramme sanguin est normal, l'élimination sodique est élevée à 66 mEq/24 h le 15 mars, puis à 114 mEq/24 h le 18 mars, la diurèse hydrique est bonne, au-dessus de 500 cm³, l'urée est à 0,41 g, mais les protides sont à 42 g/l et la protéinurie oscille entre 10 et 15 g/24 h.

La spironolactone est arrêtée le 17 mars.

Une deuxième cure sera entreprise du 27 au 31 mars, devant une diurèse basse à 350 cm³, une natriurie à 18 mEq/24 h.

Trois jours après le début du traitement, surviendra une crise diurétique à 1.000 cm³ et natriurique à 81 mEq/24 h.

En avril 1961, l'état général est bon, les œdèmes ont disparu, la protéinurie oscille entre 8 g et 4 g/24 h, les protides encore bas à 52 g/l.

Enfin, l'ionogramme sanguin est normal, Na : 130 mEq/l, Cl : 103 mEq/l, K : 4,5 mEq/l.

A la sortie, la corticothérapie est arrêtée, l'enfant est mis à traitement discontinu de spironolactone (baissée progressivement) et d'hydrochlorothiazide, c'est-à-dire qu'il reçoit quatre jours de la semaine 250 mg/jour de spironolactone, les trois autres jours il reçoit 50 mg/jour d'hydrochlorothiazide.

L'enfant a été revu depuis sa sortie, l'état général est excellent, il n'a pas d'œdèmes, l'albuminurie oscille entre 1 g et 1,50 g/24 h, l'amyotrophie se répare, la croissance a repris.

EN RESUME

Syndrome néphrotique, chez un enfant âgé actuellement de huit ans, *apparu en mai 1956*, incomplètement exploré puisqu'il n'a pu être pratiqué une biopsie rénale.

Ce syndrome évolue depuis cinq ans : après une rémission complète de dix mois en 1958, sont apparues des poussées successives de moins en moins bien jugulées par les corticoïdes, qui ont de plus entraîné des signes de malnutrition protéique.

Au cours des deux dernières hospitalisations, la spironolactone utilisée en raison d'une importante rétention sodique, a permis d'obtenir assez rapidement la réduction du syndrome œdémateux et l'augmentation de l'élimination sodée.

Il semble que l'association *hydrochlorothiazide-spirolactone* soit particulièrement intéressante chez cet enfant. En effet, c'est lors de l'utilisation simultanée de ces deux diurétiques (aux deux premières cures de spironolactone) qu'est apparue la crise de diurèse hydrique et chloruro-sodique.

Lors des autres cures, la spiro lactone fut active seule.

La kaliurie ne s'est guère modifiée au cours du traitement et l'adjonction d'hydrochlorothiazide n'augmenta pas l'élimination potassique.

Enfin, les électrolytes sanguins furent peu sensibles aux variations électrolytiques urinaires. Pendant le traitement, une seule fois la natrémie s'abaisse à 125 mEq/l.

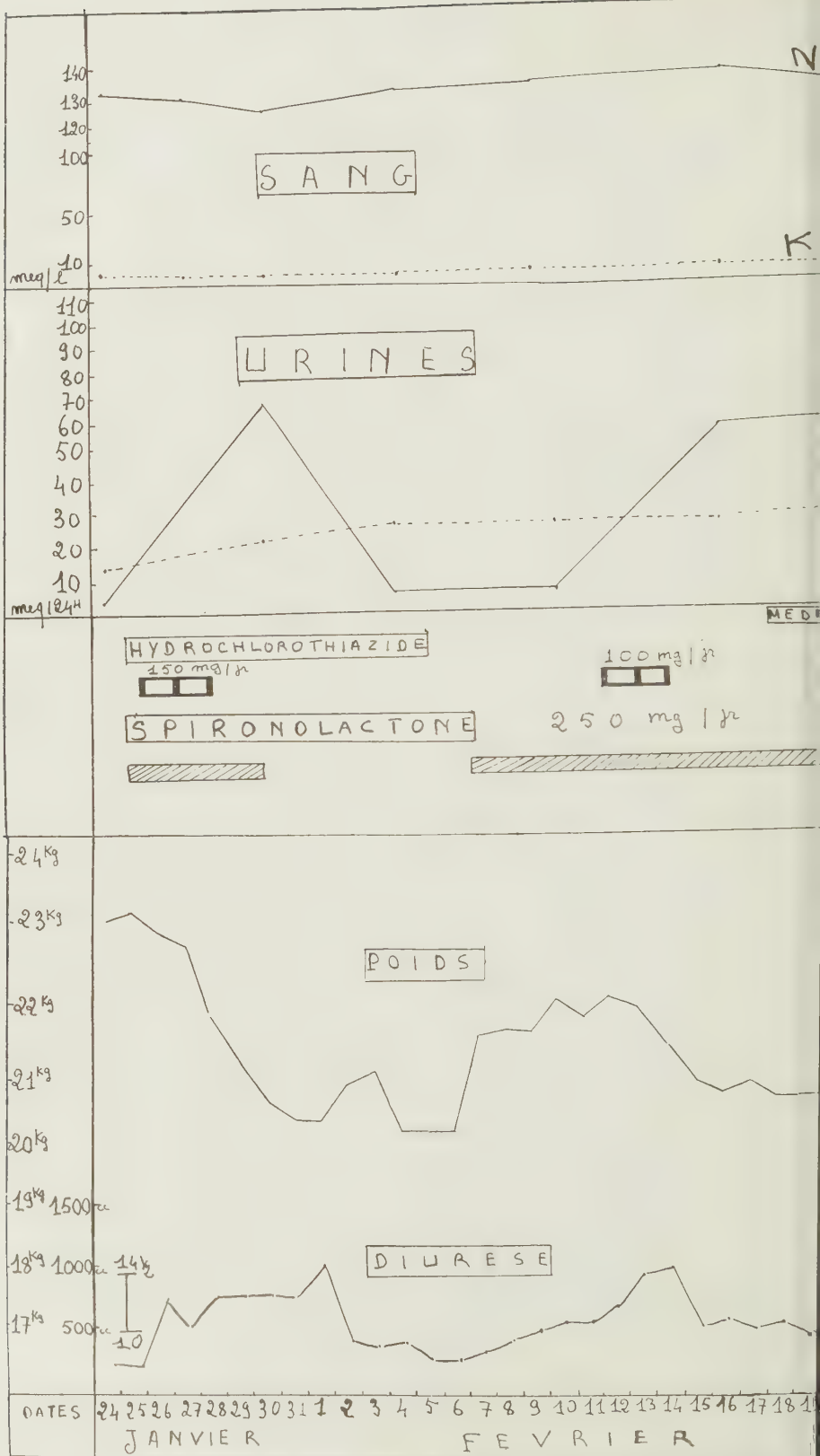
La spironolactone fut aussitôt arrêtée ; au bout de cinq jours, la natrémie remontait à 133 mEq/l. La kaliémie ne s'est élevée que très faiblement sous spironolactone.

Spirolactone et hydrochlorothiazide ont permis la rémission du syndrome œdémateux grâce à la reprise de la diurèse sodée. Les corticoïdes, inefficaces en poussée œdémateuse, sont repris. « ce cap » passé, dans l'espoir d'une action sur la protéinurie.

A la sortie, la prescription de cure discontinue de spironolactone, alternée avec l'hydrochlorothiazide permet, semble-t-il, de maintenir l'enfant sans œdèmes et de réparer les incidents dus à la corticothérapie.

1961	Mois		Janvier			Février			Mars				Avril	
	Dates	Jours	24	27	30	4	9	16	22	14	15	21	31	5
PH			7,32	7,28						7,34				
Cl-				98		102	106	98	102	104		102	108	103
Na+			133	130	125	133	134	137	132	135		137	134	130
K+			5	4,8	4,9	4,9	5,1	5,2	5,6	4		4,4	5,6	4,5
Protides T			36	46		52	50	37		42			60	52
Urée											0,41			

1961	Mois		Janvier			Février			Mars					Avril	
	Dates	Jours	24	30	4	10	16	25	15	16	18	21	31	6	400
VOLUME			200	710	420	490	540		740	800	950	560	620		
Albumine		par litre	30			12	36		20		12				
		par 24 h.	6			5,8	19		15		11				
Cl		par litre	26	100		22	62		94		72	51	142	60	
		par 24 h.	5	71		10,8	33		69		68	28	88	24	
Na		par litre	15	95	14	15	104		90		120	33	132	5,5	
		par 24 h.	3	67	6	7,3	56		66		114	18	81	2,2	
K		par litre	70	33	64	56	50		47		21	58	55	88	
		par 24 h.	14	23	27	27,4	27		35		19	32	34	35	
Hématies-minutes			88.000		20.000		9.000	8540							
Leucocytes-minutes			440				2500	3640							



Na

K

Na

K

POIDS

DIURESE

M A R S

AVRIL

OBSERVATION III

Roger N..., âgé de cinq ans, était un enfant bien portant jusqu'en octobre 1960.

Le 18 octobre, des œdèmes apparaissent et l'enfant est hospitalisé à Fécamp.

Il pèse 18,500 kg (à cinq ans).

La tension artérielle est à 10,5-7.

Les examens biologiques faits au cours de l'hospitalisation révèlent la présence d'albumine et de cylindres granuleux dans les urines. Les protides sont bas à 43,20 g, l'urée sanguine s'élève à 0,98 g.

Devant ces résultats, le diagnostic de néphrose est fait.

Cependant le syndrome néphrotique s'aggravant, l'enfant est transporté à Paris où il est hospitalisé dans le service du Professeur Julien MARIE, le 23 octobre 1960.

A L'ENTRÉE

C'est un enfant pesant 19 kg pour 95 cm.

Le syndrome œdémateux est très marqué : l'enfant est en anasarque. La tension artérielle est à 9-4.

Les examens biologiques confirment la néphrose. L'élimination natrée est nulle (0,15 mEq/24 h).

L'enfant est traité par 1 million de pénicilline par jour.

Au cours de l'hospitalisation (au dixième jour), apparaît une rémission spontanée.

En deux jours, le poids s'abaisse de 18,500 kg à 16 kg, la diurèse hydrique s'élève à 1.000 cm³ et la natriurèse à 26 mEq/24 h.

Les œdèmes fondent, l'albuminurie disparaît. Les protides sont à 62 g/l.

L'enfant est rendu à sa famille, sans traitement, avec le conseil de revenir si une rechute se produisait.

— Une deuxième poussée survient le 8 décembre, précédée par un épisode grippal.

L'enfant est hospitalisé à nouveau dans le service du Professeur Julien MARIE, au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

A l'entrée, l'enfant pèse 16,800 kg pour 95 cm.

Les œdèmes sont volumineux et il y a de l'ascite ; la tension artérielle est à 10-7.

On ne retrouve pas de signe de malnutrition protéique.

Le bilan du syndrome néphrotique montre des protides à 37 g, une urée sanguine à 0,37 g.

L'albuminurie s'élève à 18 g/l, l'élimination sodée est nulle (1 mEq/24 h), celle du potassium est à 12 mEq/24 h.

Dès l'entrée, deux incidents surviennent :

— *Le premier épisode*, apparaissant le 9 décembre, est caractérisé par une brusque somnolence accompagnée de vomissements. Les électrolytes sanguins sont abaissés ; le sodium est à 120 mEq/l et le chlore à 80 mEq/l.

La raison de cette hypotonie n'est pas retrouvée ; en effet, les éliminations urinaires du chlore et du sodium sont très basses à 1 mEq/24 h. Peut-être peut-on imputer cet accident à un régime sans sel trop longtemps poursuivi.

— *Le deuxième incident*, survenant le 11 décembre, est la constitution d'un syndrome abdominal douloureux avec un abdomen tendu, contracturé. Cette crise pose un problème diagnostique : s'agit-il d'une crise néphrotique abdominale, d'une thrombose d'une veine abdominale, d'une péritonite à pneumocoques ?

La leucocytose est importante à 16.000 (avec 86 % de polynucléaires), le lendemain elle s'élèvera à 34.000.

L'enfant est traité par des perfusions d'antibiotiques et mis en aspiration duodénale continue. Rapidement l'incident s'amende, et cette crise apparaît sans rapport avec l'équilibre ionique, car elle a persisté après la correction de celui-ci.

Cependant, les œdèmes n'ont pas disparu, le poids est stable, à 18,800 kg, et la tension artérielle à 10-7.

La diurèse est à 400 cm³. L'albuminurie est à 0,40 g/24 h et l'élimination sodée est très faible à 1,2 mEq/24 h. Enfin, les protides sont bas à 43 g/l.

A partir du 18 décembre, le poids diminue et la diurèse augmente ; une rémission apparaît spontanément. En cinq jours, surviennent une chute du poids de 19 kg à 14,400 kg, une crise de diurèse hydrique de 300 à 1.300 cm³, enfin une natriurèse élevée à 150 mEq/24 h.

Un dosage de l'aldostérone, fait le 21 décembre (lors de la crise spontanée), est à 6 γ /24 h, soit un chiffre normal. La rémission dure dix jours ; cependant, étant donné cette deuxième rechute, on décide de mettre l'enfant à un traitement discontinu par les antibiotiques et la prednisone. La prednisone est donnée à partir du 26 décembre à la dose de 40 mg, en cure continue pendant dix jours, puis en cure discontinue.

Le bilan de sortie est satisfaisant.

Les protides sont à 74 g, les lipides à 5 g, le cholestérol à 1,68 g. Il n'y a pas d'albumine dans les urines et l'élimination sodée s'élève à 27 mEq/24 h.

Le traitement à poursuivre est le suivant : 1.200.000 U d'Extencilline toutes les trois semaines, et 20 mg de prednisone par jour, pendant quatre jours de la semaine.

De janvier à mars 1961, l'enfant est en bon état général, aucun épisode ne survient, le traitement est bien suivi.

Mais le 20 mars 1961, le syndrome néphrotique rechute. Les œdèmes réapparaissent, accompagnant une éruption d'éléments de pyodermite. L'enfant est hospitalisé le 26 mars 1961 dans le service du Professeur Julien Marie, au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

A l'entrée, l'enfant pèse 20 kg pour 96 cm. Les œdèmes prédominent au visage et aux membres inférieurs et il y a de l'ascite.

La tension artérielle est à 10,5-8.

Le bilan de cette troisième poussée montre :

— dans le sang :

- des protides à 31 g ;
- des lipides à 14,70 g ;
- un cholestérol à 5,20 g ;
- une urée à 0,40 g ;

— dans les urines :

- l'albuminurie s'élève à 10 g/l et la natriurie est effondrée, quasiment nulle à 0,80 mEq/24 h.

Le traitement entrepris se propose :

— de lutter contre la poussée œdémateuse, en s'opposant à la réaction d'hyperaldostéronisme. La spironolactone est donnée pendant cinq jours à la dose de 200 mg/jour (les jours où l'enfant ne reçoit pas le cortancyl);

— de réduire la protéinurie. La prednisone est augmentée, soit 60 mg/jour pendant quatre jours de la semaine ;

— de réparer l'hypoprotidémie à l'aide de perfusion de plasma à 250 cm³ : pendant deux jours.

EVOLUTION

Rapidement ce traitement amène la réduction de la poussée œdémateuse dix jours après l'entrée. Le poids s'abaisse (de 20 kg à 14,400 kg), la diurèse hydrique s'élève à 2,500 l avec une élimination sodée à 56 mEq/24 h et une excrétion du potassium à 60 mEq/24 h.

L'albuminurie disparaît et les protides s'élèvent modestement à 48 g/l.

L'enfant sort le 17 avril 1961, en bon état.

Le traitement à poursuivre comprend : 40 mg/jour de prednisone quatre jours de la semaine, 1.200.000 U d'Extencilline toutes les trois semaines.

L'enfant a été revu en mai et juin, il n'y a pas eu de nouvelle poussée œdémateuse.

EN RESUME

Chez un enfant de cinq ans est apparu, il y a neuf mois, un syndrome néphrotique, trois poussées se sont succédé.

Les deux premières ont rétrocedé spontanément au cours de l'hospitalisation (avec une élimination sodée quasi nulle).

A la deuxième rechute, malgré une rémission spontanée, il est décidé d'instaurer un traitement corticoïde associé à la prévention antibiotique.

La troisième rechute, survenue alors que l'enfant était sous traitement discontinu de prednisone, s'accompagnait d'œdèmes importants, d'une ascite avec une élimination sodée nulle à 0,8 mEq/24 h.

Le traitement institué comprenait de la prednisone et de la spironolactone (les jours sans prednisone).

Rapidement la rémission survint au cours d'une crise de diurèse hydrique, sodée et potassique. Depuis l'état de rémission se maintient.

Les spiro lactones et le cortancyl ont permis une rétrocession rapide du syndrome œdémateux, les uns en favorisant la reprise d'une diurèse natrée, les autres en permettant une crise de diurèse aqueuse et potassique.

Les spiro lactones ont rendu leur activité aux corticoïdes ; la poussée terminée, la prednisone, abaissée, se montra efficace.

1961	Mois	Mars	Avril
Dates	Jours	28	5
PH		7,42	7,38
Cl-		91	104
Na+			125
K+		4	4,6
Protides T		31	48
Lipides		14,70	
Cholestérol		5,20	
Urée		0,48	0,10

Sang

ROGER N...

Urines

1961	Mois	Mars		Avril			Mai	Juin
Dates	Jours	28	29	1	4	5	23	5
VOLUME		250	120	300	2250	280	500	1000
Albumine	par litre	40	12	12	0,30		0	0,18
	par 24 h.	10	1,44	3,6	0,75		0	0,18
Urée	par litre	35	38	28	4			
	par 24 h.	9	4,5	8,4	9			
Cl	par litre	24	77	63	85			
	par 24 h.	6	9,2	18,9	191			
Na	par litre	12	7	3	25		160	210
	par 24 h.	3	0,84	0,9	56		80	210
K	par litre	83	9	120	27			88
	par 24 h.	21	11,8	36	60			88
Hématies-minutes						2250	900	
Leucocytes-minutes						1500		

ROGER N...

SANG

Na

meq/l

K

50

40

30

20

10

meq/24h

K

Na

URINES

CORTANCYL

60mg / j

SPIRONOLACTONE

200mg / j

21kg

20kg

19kg

18kg

17kg

16kg

15kg

14kg

POIDS

DIURÈSE

26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17
MARS AVRIL

OBSERVATION IV

Alain V... est âgé de cinq ans. Jusqu'en février 1961, c'était un enfant bien portant, sans antécédents particuliers (rhino-pharyngites fréquentes).

La maladie commence au mois de février 1961 par une température à 39°, des douleurs abdominales ; cet épisode est transitoire et, deux jours après, un œdème palpébral apparaît qui dure vingt-quatre heures et réapparaît le 10 février 1961.

L'examen des urines montre à ce moment-là une albuminurie à 3 g/l ; un régime sans sel et des médicaments anodins (Livartil...) sont prescrits.

Cependant les œdèmes augmentent et, le 24 février 1961, ils sont généralisés, la diurèse est basse à 200 cm³, enfin il existe des signes discrets de tétanie.

L'enfant est alors traité par les antibiotiques (terramycine) et la corticothérapie (prednisone : 6 mg/24 h).

L'albuminurie persiste élevée à 5,2 g/l, 8 g/l, et l'enfant est hospitalisé le 3 mars 1961 dans le service du Professeur Julien MARIE, au Centre d'Études sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

A L'ENTRÉE

C'est un enfant de cinq ans, pesant 17,300 kg, mesurant 1,07 m.

Du point de vue clinique, les œdèmes sont peu apparents, sauf au niveau des paupières, l'abdomen est un peu volumineux, mais on ne perçoit pas d'ascite évidente. La tension artérielle est à 10-7,5. Par ailleurs, l'examen somatique est négatif.

Les examens biologiques permettent de confirmer le syndrome néphrotique.

— Les *protides* sont bas, à 45 g/l, avec albumine à 18 %.

— Les *lipides* sont à 15 g, le cholestérol à 2,50 g.

— L'*urée sanguine* est normale à 0,39 g.

— La *protéinurie* varie entre 6 g/24 h et 12 g/24 h.

— Le *culot urinaire* est normal (quelques cylindres granuleux).

— Les *hématies-minute* sont à 1.000, les *leucocytes-minute* à 100.

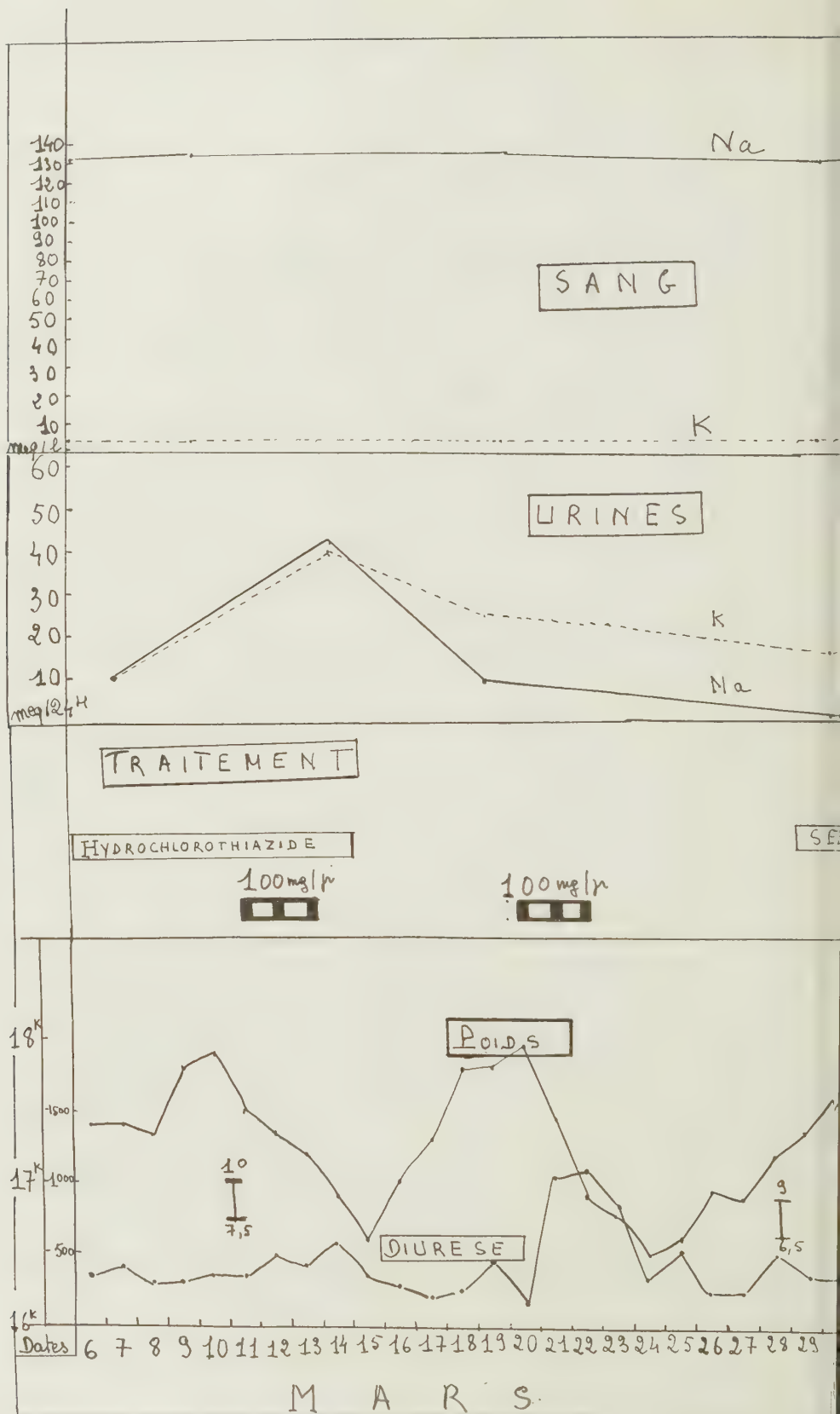
— Enfin le *bilan électrolytique* révèle dans le sang un abaissement du sodium et du potassium, respectivement à 130 mEq et à 4 mEq/l. Le chlore est normal à 95 mEq/l. Dans les urines, l'élimination sodique est à 10 mEq/24 h.

Les œdèmes étant discrets, l'élimination sodique satisfaisante, la diurèse un peu basse à 350 cm³, on décide de commencer par un traitement diurétique (hydrochlorothiazide, 2 comprimés par jour, trois jours par semaine) associé au traitement antibiotique.

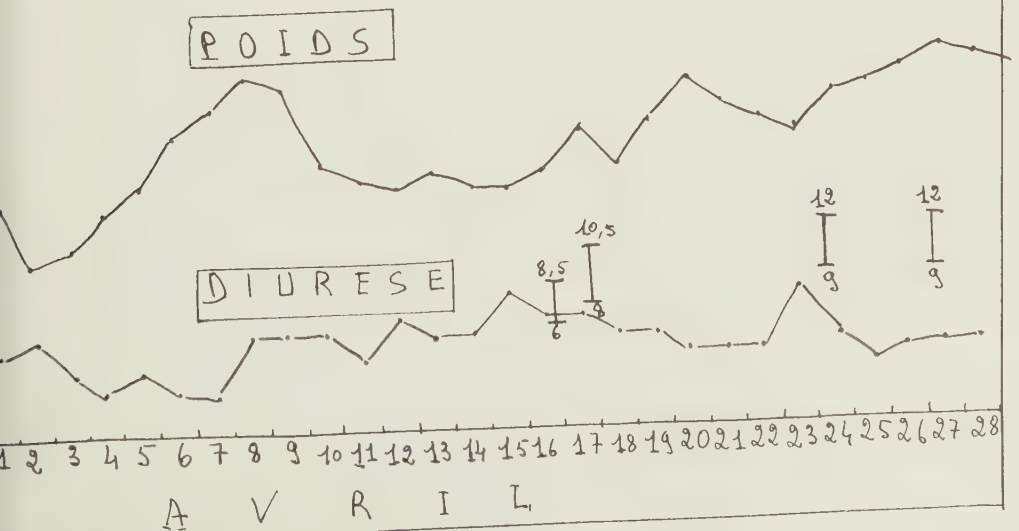
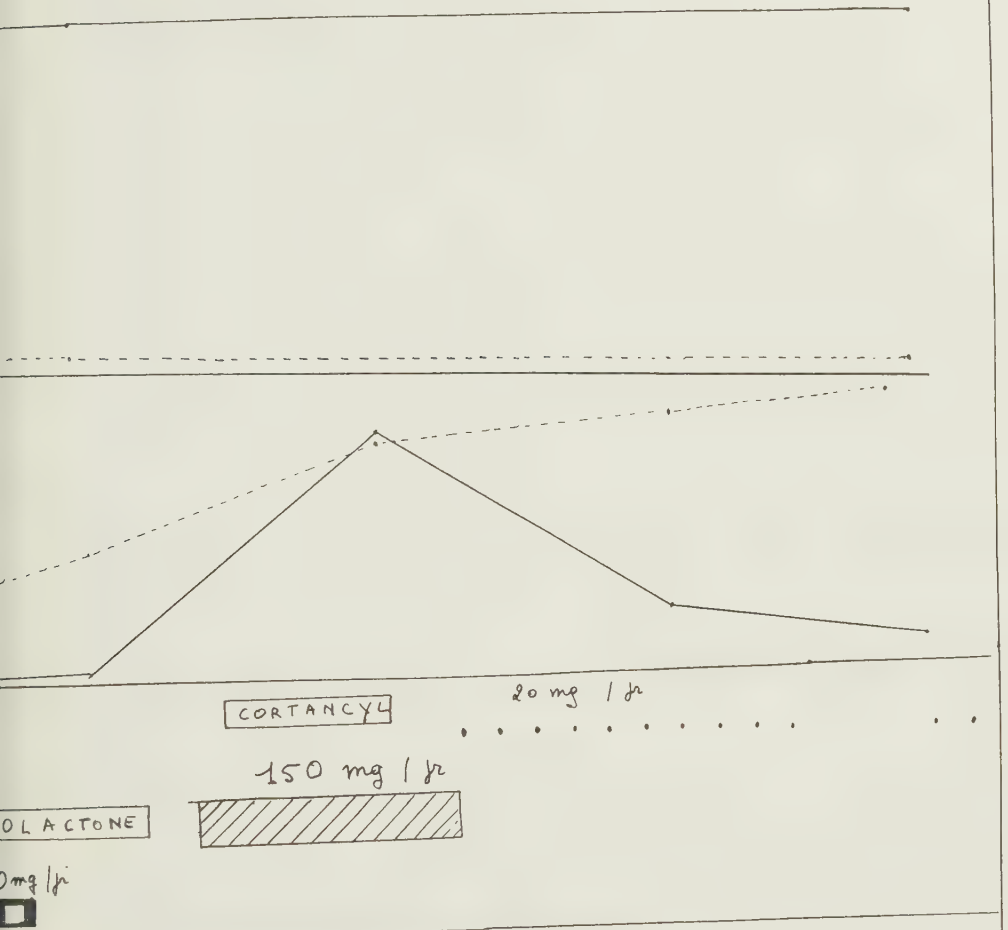
L'hydrochlorothiazide sera donné pendant trois semaines.

Sous ce traitement, on observe que :

Chaque cure du salidiurétique s'accompagne d'une élévation de la diurèse avec perte de poids. La crise diurétique la plus importante (à 1.100 cm³) survient lors de la deuxième cure.



ALAIN V----



1961	Mois	Mars					Avril	
		4	10	20	30		4	27
Dates	Jours							
PH		7,48				7,54		
Cl-		95			104		104	105
Na+		130	133	132	130		134	140
K+		4	4,2	4	5		5,1	5,2
Protides T		45						65
Lipides		15						8
Cholestérol		2,5						2,25
Urée		0,39						

1961	Mois	Mars					Avril				
		Jours					7	14	19	30	
Dates							450	620	390	520	
VOLUME											
Albumine	par litre						15				
	par 24 h.						6,75				
Urée	par litre						20				
	par 24 h.						9				
Cl	par litre						12,5	73	26	69	
	par 24 h.						5,62	43	10	22	
Na	par litre						24	70	22	4	
	par 24 h.						10,8	42	8,5	0,12	
K	par litre						24	68	60	47	
	par 24 h.							40	23	15	
									25	46	
											50,4
											55

La natriurèse, après s'être élevée lors de la première cure à 42 mEq/24 h, s'abaissera au cours des deuxième et troisième cures d'hydrochlorothiazide, pour être voisine de 1 mEq/24 h.

Devant cette rétention sodique, manifestation d'une hypersécrétion d'aldostérone, l'hydrochlorothiazide est arrêté et remplacé par la spironolactone : pendant huit jours à la dose de 150 mg/jour.

Le traitement par la spiro lactone sera assez rapidement efficace.

Parallèlement, surviennent une élévation modérée de la diurèse hydrique à 550 cm³ et une augmentation importante de l'élimination sodique à 50 mEq/24 h.

La natrémie et la kaliémie subissent peu de modifications :

— Na s'est normalisé : 140 mEq/l (134 mEq/l avant traitement).

— K n'a pas augmenté : 5,2 mEq/l (5,1 mEq/l avant traitement).

Une ponction-biopsie rénale est faite au cours de l'hospitalisation et l'examen histologique conclut « à une glomérulite membraneuse simple avec lésions glomérulaires minimes ».

La spironolactone ayant rempli son rôle de transition, le cortancyl reprend ses droits (étant donné les résultats de la ponction-biopsie), utilisé à la dose de 20 mg/jour en traitement continu, puis il sera poursuivi en cure discontinue quatre jours par semaine.

Rapidement la protéinurie s'abaissera et, à la sortie, elle sera nulle : quelques traces.

Dans le sang : les protides sont à 65 g, les lipides à 8 g, le cholestérol à 2,25 g.

EN RESUME

Première poussée d'un syndrome néphrotique chez un enfant de cinq ans. A l'entrée, le syndrome œdémateux était peu marqué, la diurèse était voisine de 300 cm³, l'albuminurie oscillait entre 6 et 12 g/24 h, enfin la natriurie, peu élevée, était satisfaisante à 10 mEq par 24 heures.

Histologiquement, il s'agissait d'une glomérulite membraneuse, de la forme la plus bénigne que l'on puisse rencontrer au cours du syndrome néphrotique de l'enfant.

Le traitement entrepris fera d'abord appel aux salidiurétiques pour déclencher une crise de diurèse hydro-saline. En fait, l'action observée est modérée mais certaine (élimination hydrique à 600, 1,100 l, 700), mais surtout au fur et à mesure des cures apparaît une baisse très importante de la natriurie. Si bien qu'il y a tout lieu de penser que l'hydrochlorothiazide a favorisé et accéléré la réaction d'hyperaldostéronisme.

Pour lutter contre cette rétention sodique, l'enfant sera traité par la spironolactone qui favorisera l'augmentation de la natriurèse à 50 mEq/24 h.

Enfin, après ces traitements symptomatiques, une thérapeutique corticoïde, à visée étiologique, est instituée.

Cette observation souligne l'intérêt d'associer les *salidiurétiques* et les *spiro lactones* pour agir sur les deux mécanismes de la réabsorption du Na.

OBSERVATION V

Bruno L..., âgé de trois ans et demi, est fils unique de parents bien portants, cependant on relève quelques cas de diabète parmi les ascendants des deux lignées. Le développement psychomoteur de l'enfant a été normal et aucun épisode pathologique n'a marqué ses premières années.

Brusquement, le 10 décembre 1960, apparaît un œdème palpébral qui se généralise en quelques jours ; un examen des urines, fait le 20 décembre 1960, met en évidence une albuminurie à 10 g/l. Cette importante albuminurie fait entreprendre une série d'examens qui confirment le diagnostic de syndrome néphrotique.

— Les *protides* sont abaissés à 57 g.

— Les *lipides* sont augmentés à 15 g ; mais le cholestérol est normal à 1,60 g.

— L'*urée* est à 0,40 g.

— Dans le *culot urinaire*, on note quelques cellules épithéliales, de rares hématies et d'assez nombreux corpuscules biréfringents.

— Les *hématies-minute* sont à 2.700, les *leucocytes-minute* à 400.

— Enfin le *bilan électrolytique* révèle que le *taux des électrolytes sanguins* est normal, le chlore est à 90 mEq/l, le sodium à 140 mEq/l, enfin le potassium à 5,3 mEq/l.

Dans les urines, l'élimination chloruro-sodique est très basse : respectivement à 8 mEq/24 h pour le chlore et à 4 mEq/24 h pour le Na.

A l'inverse, la kaliurie semble proportionnellement augmentée, elle est à 25 mEq/24 h.

Aucun traitement n'est entrepris à ce moment-là, espérant une rétrocession spontanée comme on l'observe parfois. Cependant, dans la première quinzaine du mois de janvier 1961, l'état de l'enfant s'aggrave, les œdèmes augmentent, l'albuminurie est encore très élevée à 23 g/l, enfin une diarrhée accompagnée de douleurs abdominales apparaît. L'enfant est alors hospitalisé le 14 janvier 1961 dans le service du Professeur Julien MARIE, au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

A SON ENTRÉE

L'enfant pèse 17,400 kg pour 1,06 m. Les œdèmes sont volumineux, infiltrant le visage, l'abdomen, le scrotum et les membres inférieurs : il existe probablement un petit épanchement pleural.

La T.A. est à 9-7.

Dates	Mois		Février				Jarvier			
	Jours		4	8	21	1	8	13	27	
PH		7,36			7,42			7,52		
Cl-		94			99	98	110	100		
Na+		140			132	130	140	132		
K+		5,3			4,6	5,3	7	5,6		
Protides T		57						37	51	
Cholestérol		1,6								
Linides		15								
Urée		0,4								

Urines

1961	Mois		Janvier					Février					mars					Avril	
	Dates	Jours	3	10	23	30	4	10	20	25	1	10	14	26	1	470			
VOLUME			675	165	125	270	375	535	220	700		445	550	620					
Albumine	par litre		6,75						20	6			14	0,20	0,40				
	par 24 h.								4,2	4,2				0,42	0,28				
Cl	par litre		12		02	76		55	74	121	10	56		81	83				
	par 24 h.		8		4	25		18,4	15	84	3,45	56	12,5	17	32				
Na	par litre		6	5	2	55	42	50	55	140	3	57		15	54				
	par 24 h.		4	1	25	15	16	16,5	11,5	91	1,55	57	2	10	25				
K	par litre		46		72	74	40	54	74	40	54	42		52	69				
	par 24 h.		25		9	20	7	18	15,5	28	24	27	52	67,2	32				

Les douleurs persistant, et l'enfant vomissant tout ce qu'il prend, il est mis au traitement antibiotique : pénicilline 2.000.000 U/jour, et son état digestif s'améliore rapidement.

Dans les urines, on confirme l'existence d'une albuminurie entre 5 et 10 mg/24 h, d'une hématurie microscopique (les hématies-minute sont à 14.000) et d'une leucocyturie (les leucocytes-minute sont à 3.000).

Enfin, le nouveau bilan électrolytique montrera :

— dans le sang :

— un Na bas à 125 mEq/l ;

— un K élevé à 6 mEq/l ;

— et dans les urines :

— une élimination du sodium presque nulle : inférieure à 1 mEq/24 h.

Cet effondrement de l'élimination sodique urinaire semblant être la manifestation d'une hyperaldostérionisme secondaire, on décide de traiter l'enfant par la spironolactone.

Ce traitement, commencé le 20 janvier 1961 à la dose de 150 mg, puis augmenté à la dose de 200 mg (24 janvier 1961), sera poursuivi jusqu'au 6 février 1961 inclus (soit dix-huit jours).

Au cours des huit premiers jours, ce traitement, joint à une cure d'hydrochlorothiazide pendant trois jours (25-27 février 1961 à la dose de 100 mg/jour), n'obtient qu'un effet discret sur la courbe de poids et sur la diurèse (qui oscille entre 200 cm³ et 400 cm³). L'action sur la natriurèse est nulle.

Ce n'est qu'à partir du début du mois de février 1961 qu'on assiste à une augmentation très modeste de l'élimination sodée (à 15 mEq/24 h), à une fonte des œdèmes objectivée par une perte de poids de 3,500 kg, et à une crise de diurèse hydrique à 1.000 cm³ (le 7 février 1961).

En fait, il semble que l'élément le plus important de cette période est l'apparition d'une rougeole le 31 janvier 1961. Elle est probablement beaucoup plus responsable de l'amélioration observée que le traitement proprement dit.

Le 17 février 1961, on pratique une biopsie chirurgicale du rein et l'examen histologique conclut à « une glomérulite membraneuse sans signe de néphrite interstitielle ».

A son retour de chirurgie, les œdèmes ont réapparu et l'enfant a repris du poids (2 kg). La diurèse est basse à 200 cm³ et l'albuminurie est à 4 g/24 h.

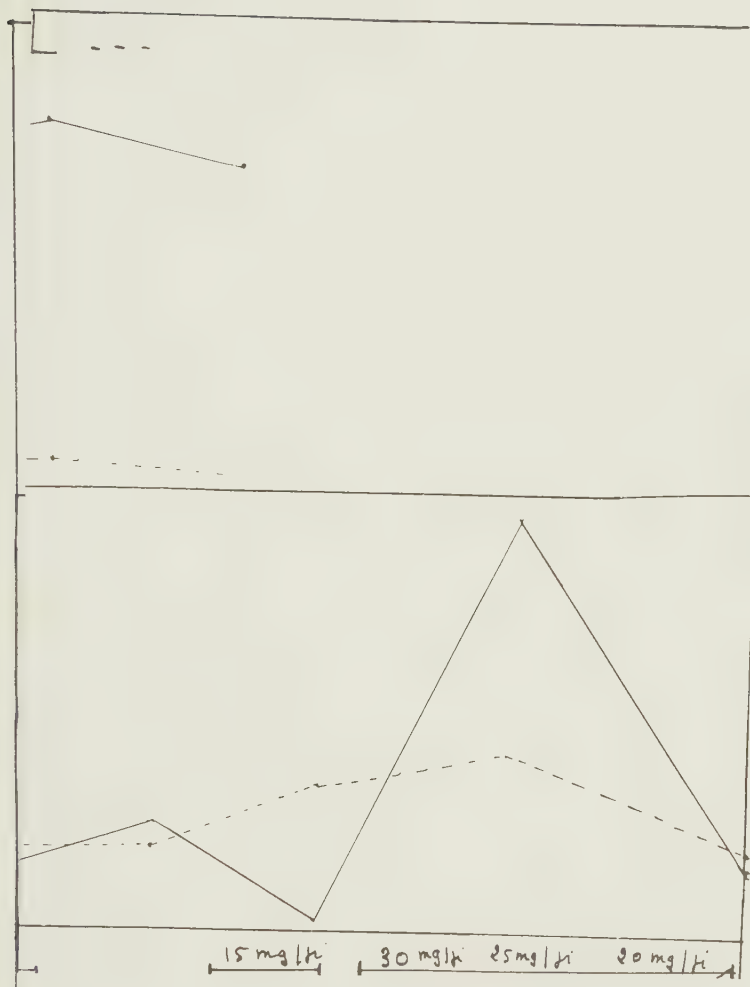
Le bilan humoral sanguin est normal, et dans les urines l'élimination des électrolytes est satisfaisante.

L'excrétion sodée s'élève à 11,5 mEq/24 h, celle du potassium est à 15 mEq/24 h.

Une deuxième cure de spironolactone est instituée à partir du 21 février, à la dose de 200 mg/jour.

L'effet thérapeutique ne se fait pas attendre ; au quatrième jour du traitement, la diurèse est à 1.000 cm³ ; au cinquième jour, l'élimination chloruro-sodée s'est considérablement élevée à 91 mEq/24 h pour le sodium ; à 84 mEq/24 h pour le chlore. L'excrétion du potassium est à 28 mEq/24 h. L'augmentation du rapport urinaire Na/K est nette.

Les œdèmes fondent, l'enfant perd 2 kg.





L'ionogramme s'est peu modifié, seule la kaliémie s'est élevée très légèrement au cours du traitement à 5,3 mEq/l.

La crise de diurèse hydrique a été contemporaine de la reprise de la diurèse chloruro-sodée, puis est survenue la chute pondérale.

La poussée œdémateuse ayant rétrocedé, la spironolactone est arrêtée le 27 février. Trois jours après, la natriurèse s'abaisse (presque nulle à 1,35 mEq/24 h), ainsi que la courbe de la diurèse hydrique.

On commence, à ce moment, un traitement par la prednisone pour diminuer la protéinurie, et on essaie de limiter la dose du corticoïde à un taux nettement inférieur à celui utilisé habituellement. L'enfant reçoit 15 mg/jour de prednisone en cure continue du 26 février au 7 mars 1961, puis en cure discontinuée à la dose de 15 mg/jour pendant quatre jours de la semaine. L'albuminurie s'abaisse (elle est inférieure à 1 g/24 h), la diurèse est à 650 cm³, l'élimination sodée est à 37 mEq/24 h. Les effets de cette dose faible de prednisone étant incomplets, la dose sera portée à 20 mg à la sortie.

L'enfant est rendu à sa famille le 16 mars 1961, les œdèmes ont disparu et l'enfant a repris un peu de poids.

Le traitement à poursuivre est le suivant :

- 20 mg/jour de prednisone, pendant quatre jours de la semaine ;
- injection périodique d'Extencilline ;
- prophylaxie des infections urinaires par la furadoïne.

Huit jours après la fin de la première hospitalisation, l'enfant est ramené pour une reprise du syndrome néphrotique, à l'occasion d'une varicelle dont les premiers éléments sont apparus le 18 mars. Dès le 21 mars, les œdèmes sont réapparus, l'enfant a pris du poids (2 kg). Les douleurs abdominales et les nausées accompagnent le syndrome œdémateux. L'enfant est à nouveau hospitalisé le 25 mars au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

A L'ENTRÉE

L'enfant pèse 20 kg (17,500 kg à la sortie du 16 mars). Les œdèmes sont généralisés, avec ascite et épanchement pleural probable. La tension artérielle est à 13,5-9.

L'albuminurie est passée de traces à 10 g/24 h.

Dès le 22 mars, les doses de prednisone ont été augmentées à 30 mg, en cure continue, et l'aldactone est reprise à la dose de 200 mg.

EVOLUTION

Les résultats du traitement sont très rapides ; au cinquième jour du traitement par la spironolactone, la diurèse hydrique atteint 2,100 l, avec une élimination chloruro-sodée très importante. La natriurèse s'élève à 210 mEq/24 h et la kaliurèse atteint 67 mEq/24 h.

L'ionogramme sanguin est normal.

L'albuminurie s'abaisse à 0,42 g/24 h et les protides sont à 51 g/l.

La spironolactone est arrêtée le 27 mars, la natriurèse restera satisfaisante à 25 mEq/24 h. La prednisone est diminuée progressivement à 25 mg, puis à 20 mg.

L'enfant sort le 2 avril 1961, avec un traitement corticoïde discontinu comparable à celui de la première hospitalisation.

EN RESUME

Syndrome néphrotique chez un enfant de trois ans, avec signes histologiques de glomérulite membraneuse sans atteinte interstitielle.

La présence d'une très importante rétention sodique (natriurèse inférieure à 1 mEq/24 h) fait entreprendre un traitement par la spironolactone.

Une première cure de dix-huit jours à 200 mg/jour améliore relativement peu l'état clinique et biologique ; une rougeole survient en fin de traitement, et semble jouer un rôle prépondérant dans la fonte des œdèmes, la chute du poids et la crise de diurèse hydro-sodée.

A la suite de la biopsie rénale, le syndrome œdémateux réapparaît. Une deuxième cure de spironolactone est tentée, rapidement elle se montrera efficace, entraînant une débâcle chloruro-sodique jamais atteinte à la première cure et une crise diurétique hydrique à 1.000 cm³.

Ces résultats permettent d'instituer un traitement corticoïde, à des doses relativement peu élevées, soit 20 mg, quatre jours par semaine.

La survenue d'une varicelle entraîne la reprise du syndrome néphrotique.

La spironolactone et la prednisone prescrites à des doses plus élevées permettent de juguler cette nouvelle poussée œdémateuse au cours d'une crise de diurèse hydro-sodée particulièrement rapide et massive (diurèse à 2,100 l, natriurie à 210 mEq).

Si l'action de la spironolactone seule ou associée aux salidiurétiques n'a pas été évidente à la première cure, il n'en fut pas de même lors des deux autres cures où la débâcle hydro-chloruro-sodée a été particulièrement objective.

La kaliurèse et le taux des électrolytes sanguins ne subirent pas de modifications très sensibles, ni très alarmantes.

La rougeole d'abord, puis la spironolactone ont permis la rétrocession du syndrome hydropigène particulièrement marqué et rebelle chez cet enfant.

Les corticoïdes purent ensuite être institués afin de réduire la protéinurie.

OBSERVATION VI

Philippe B... est âgé de deux ans et demi. Aucun incident pathologique n'a marqué ses deux premières années, si ce n'est un eczéma apparu, à deux mois, qui a évolué par poussée jusqu'à l'âge de deux ans.

Vers la fin du mois de janvier 1961, à la suite d'une rhino-pharyngite, les parents remarquent que l'enfant devient plus triste, qu'il est sans appétit et qu'il paraît gonflé le soir. Puis brusquement, le 21 février 1961, l'œdème se généralise, l'enfant est hospitalisé dans le service du Professeur Julien MARIE, au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

A L'ENTRÉE

C'est un enfant de deux ans et demi. Les œdèmes sont d'importance modérée, atteignant le visage et les membres inférieurs, il n'y a pas d'ascite. La gorge est rouge. La tension artérielle est à 17-11, elle redescendra rapidement pour se stabiliser à 11-6. La diurèse est basse à 200 cm³. Enfin, il n'existe pas de signes de malnutrition protéique.

Les examens biologiques faits dans le service font porter le diagnostic de néphrose.

— *Dans le sang*, on retrouve des protides bas à 35 g/l, des lipides à 11,50 g, un cholestérol à 1,80 g, une urée sanguine élevée à 1,10 g.

Les électrolytes sanguins sont à des chiffres normaux.

— *Dans les urines*, l'albuminurie oscille autour de 5 g/24 h, l'élimination sodée est nulle (à 0,60 mEq/24 h). Le culot urinaire met en évidence la présence d'assez nombreux leucocytes, de quelques hématies et de cylindres granuleux. Les hématies-minute sont à 4.550, les leucocytes-minute à 650.

TRAITEMENT

Dans un premier temps, l'absence de sodium dans les urines, témoignant de la présence d'un hyperaldostérionisme responsable de l'entretien du syndrome œdémateux, nous fait entreprendre un traitement par les spiro lactones.

Ce traitement est institué le 27 février 1961, à la dose de 200 mg, puis 300 mg, et 350 mg.

— *Pendant huit jours*, il est inefficace sur le plan clinique et biologique.

— *A partir du 8 mars*, on y adjoint l'hydrochlorothiazide. La diurèse s'élève très modérément (oscille entre 500 et 300 cm³), le poids s'abaisse (perte de 1,200 kg au bout de six jours), progressivement l'élimination sodée augmente à 20, 25, 27, 30, 38 mEq/24 h.

— Le 14 mars, la spironolactone et l'hydrochlorothiazide sont arrêtés, et le 15 mars apparaît une rougeole.

— Au deuxième jour de la rougeole (16 mars), survient une crise de diurèse aqueuse à 1.000 cm³, avec débâcle sodée à 110 mEq/24 h.

Les œdèmes ont fondu, l'enfant pèse 12,200 kg (en un jour, il a perdu 1,200 kg).

PHILIPPE B...



En même temps, l'albuminurie s'abaisse et devient inférieure à 0,50 g.

Après cette crise bienfaisante, la diurèse diminue rapidement : elle atteint 200 cm³ le 19 mars.

Une deuxième cure d'hydrochlorothiazide est tentée pendant quatorze jours. Ses effets sont modérés, la diurèse atteint 500 cm³, l'élimination urinaire du sodium s'élève à 56 mEq/24 h, le poids est stable.

Tout traitement étant arrêté depuis le 24 mars, un bilan est fait le 29 mars :

- les protides sont à 54 g/l ;
- l'urée à 0,21 g/l ;
- les hématies-minute à 5.560 ;
- les leucocytes-minute à 760 ;
- l'albuminurie est voisine de 1 g/24 h.

La poussée œdémateuse ayant rétrogradé, l'état général bon, permet de pratiquer une biopsie rénale le 31 mars. Il s'agit d'une « glomérulite membraneuse simple avec lésions glomérulaires minimales, quelques rares lésions tubulaires et œdème interstitiel ».

Le 12 avril 1961, survient une varicelle qui n'amène pas la rechute du syndrome néphrotique. L'albuminurie est voisine de 1 g/24 h et la diurèse est peu élevée.

Le nouveau bilan du mois d'avril est satisfaisant, montrant :

- *dans le sang* :
 - des protides à 59 g/l ;
 - un sodium à 134 mEq/l ;
 - un potassium à 4,6 mEq/l ;
- *dans les urines* :
 - l'albumine oscille entre 0,50 g et 0,05 g/24 h ;
 - les hématies-minute sont au nombre de 600 ;
 - la natriurie s'élève à 60 mEq/24 h et à 240 mEq/l ;
 - la clearance à la créatinine est à 69 ml/mn.

L'existence d'une « glomérulite membraneuse » nous fait instituer, le 26 avril, un traitement par le cortancyl à 15 mg/jour. L'enfant revient dans sa famille.

EN RESUME

Syndrome néphrotique chez un jeune enfant de deux ans et demi.

A l'entrée, le syndrome œdémateux était modéré. L'élimination urinaire du sodium était nulle.

Histologiquement, il s'agit d'une glomérulite membraneuse avec lésions glomérulaires minimales.

Dans un premier temps, le traitement par la spironolactone seule est inefficace, l'association d'un dérivé thiazide (hydrochlorothiazide) fait apparaître une réponse diurétique et natriurique modérée.

Mais c'est lors d'une rougeole (au deuxième jour) qu'apparaît une crise de diurèse hydro-saline, avec fonte des œdèmes et diminution de l'albuminurie à 0,50 g/24 h qui met fin à la poussée œdémateuse.

Une deuxième cure d'hydrochlorothiazide seule, instituée pour élever la diurèse, aura une action très modérée.

A l'occasion d'une varicelle, aucune manifestation de rétention hydro-sodée ne survient. L'état clinique et biologique est bon.

Enfin est mis en place le traitement corticoïde, à des doses nettement inférieures à celles utilisées ordinairement.

Il est incontestable que la rougeole a amélioré cet enfant. Cependant la crise de diurèse hydro-sodée apparue au deuxième jour d'une rougeole après un traitement comprenant la spironolactone, puis l'association spiro lactone + salidiurétique, fait discuter le rôle respectif des événements qui ont concouru à la rétrocession de la poussée œdémateuse.

Peut-être, la spironolactone, en s'opposant à la rétention sodée, a favorisé l'action rapide, brutale, de la rougeole sur les œdèmes, sur la diurèse aqueuse et natrée, sur l'albuminurie.

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

Les observations des enfants que nous avons étudiés se répartissent en deux groupes : les uns avaient été traités par des cures plus ou moins longues de corticoïdes, les autres n'avaient pas reçu de corticoïdes avant l'utilisation des spiro lactones.

DANS LE PREMIER GROUPE

Les corticoïdes étaient devenus inefficaces et même parfois dangereux. Après la cure de spiro lactone, leur activité réapparaît.

• *L'observation I* (Jean-Bernard C...) est particulièrement probante : l'utilité de la spironolactone a été indiscutable. Elle fut même salvatrice. En effet, cet enfant ne répondait ni aux corticoïdes devenus nocifs (hypertension artérielle), ni aux salidiurétiques, la spironolactone réduisant le syndrome œdémateux a permis d'améliorer l'état général, ultérieurement de reprendre une corticothérapie prudente qui fut parfaitement tolérée et dont l'effet thérapeutique paraît excellent.

Cette observation peut être rapprochée de celle rapportée par F. VERLIAC et ses collaborateurs [96]; il s'agissait d'un syndrome néphrotique survenu chez un enfant de trois ans, dont la poussée œdémateuse ne s'amendait ni avec les salidiurétiques, ni avec les corticoïdes.

Les spiro lactones (spironolactone SC.9420) utilisés en dernier ressort ont favorisé une diurèse aqueuse et sodée, empêchant ainsi la réapparition des œdèmes.

De plus, cette action s'est doublée d'une régression lente (au bout de quatre à cinq mois) mais évidente de l'albuminurie, des désordres protido-lipidiques. Ces mêmes effets ne furent pas observés dans notre cas. Ainsi, dans ces deux observations, les spiro lactones ont permis de sortir d'une impasse thérapeutique particulièrement grave.

- *Dans les deux autres cas*, les spiro lactones ont mis fin à la poussée œdémateuse rebelle aux corticoïdes, soit seuls, soit associés aux dérivés thiazides. Ultérieurement, lors de la reprise des corticoïdes, leur efficacité est réapparue.

DANS LE SECOND GROUPE

Sur nos trois observations, un seul enfant a franchement répondu au traitement par les spiro lactones.

- *L'observation IV* (Alain V...) est particulièrement intéressante.

Après un effet indiscutable de la première cure d'hydrochlorothiazide, nous voyons apparaître, au cours des autres cures successives du dérivé thiazide, une rétention sodée. Les spiro lactones furent utilisés, et la réponse natriurique ne se fit pas attendre.

Le cortancyl reprend ensuite droit de cité, à des doses (20 mg) modérées, pour réduire la protéinurie.

- *Dans les deux observations V et VI*, la survenue d'une rougeole au cours de l'évolution rend plus difficile l'interprétation des résultats :

— chez l'un (Philippe B...), une débâcle aqueuse (1 l) et natrée (110 mEq/24 h) est apparue au deuxième jour d'une rougeole, après un traitement comprenant d'abord la spiro lactone seule et inactive, puis l'association hydrochlorothiazide-spiro lactone d'effet très modéré ;

— chez l'autre enfant (Bruno L...), une première cure de spiro lactone seule et associée au dérivé thiazide n'apporte aucune amélioration franche ; seule la rougeole permet la rétrocession de la poussée œdémateuse ; lors du retour de la rétention hydro-sodée, la cure de spiro lactone s'est montrée pleinement efficace.

Dans ces deux cas, il nous est difficile de préciser la part efficace de chacune des incidences thérapeutiques qui se sont succédé ou associées.

De toute façon, dans ce groupe d'enfants, après la cure de spiro lactone, les corticoïdes, s'ils sont justifiés, doivent être utilisés, nous semble-t-il, à des doses inférieures aux doses habituelles.

EFFETS ET MODIFICATIONS SURVENUES AU COURS DU TRAITEMENT

L'efficacité des spirolactones au cours de nos observations fut plus ou moins marquée. Cependant, il y a toujours eu réponse au traitement, si ce n'est à la première cure, du moins aux cures suivantes. En aucun cas, nous n'avons constaté d'aggravation, cependant la réponse thérapeutique disparaît rapidement à l'arrêt du traitement.

1) DEUX EFFETS FURENT GÉNÉRALEMENT RENCONTRÉS

- l'un clinique : *c'est la réduction des œdèmes* suivie d'une chute pondérale, survenant au bout de huit à quinze jours ;
- l'autre biologique, caractéristique des spirolactones, antérieur ou contemporain du précédent, *c'est la reprise progressive de la natriurie* nulle auparavant [2, 81, 101].

Cette augmentation de la diurèse sodée porte à la fois sur le débit et sur la concentration : *c'est le meilleur test, et le plus rapide, de l'efficacité des spirolactones.*

L'élimination chlorée évolue parallèlement à la natriurie : les courbes d'excrétion sont voisines (et c'est pour cela que nous ne les avons pas fait figurer sur nos schémas).

Quant à la diurèse hydrique, elle s'élève très modérément, oscillant autour de 500 cm³, atteignant rarement 1.000 cm³.

En somme :

La rétrocession du syndrome œdémateux ne survient pas au cours d'une crise rapide et brutale de la diurèse aqueuse et sodée.

Cette action lente et progressive des spirolactones s'oppose aux réponses rapides et souvent massives obtenues avec l'utilisation des salidiurétiques. C'est ainsi qu'en associant ces deux diurétiques du sodium, nous avons observé des crises de diurèse hydro-sodée plus marquées et plus rapides.

2) AUTRES EFFETS

La kaliurie s'est maintenue constante ; rarement l'élimination du potassium s'est accrue et a nécessité un apport supplémentaire sous forme de sels de potassium.

Lors de l'utilisation simultanée des dérivés thiazides et des spiro-lactones, l'excrétion du potassium a augmenté, mais cette fuite ne nous a pas paru impressionnante [79].

Le bilan électrolytique sanguin est resté sensiblement normal : sodium et chlore se sont abaissés chez certains de nos enfants, les dosages successifs montraient des écarts de 5 à 10 mEq/l ; la kaliémie a parfois eu tendance à s'élever, mais jamais de façon inquiétante pour motiver l'arrêt de notre traitement [64]. Il semble que les spiro-lactones aient tendance à normaliser la kaliémie.

3) NOUS N'AVONS PAS REMARQUÉ de modifications de la tension artérielle, de l'urée sanguine, de la calcémie, de l'élimination de la créatinine. La réduction de l'albuminurie et des désordres protido-lipidiques ne nous est pas apparue directement en rapport avec les spiro-lactones. Peut-être, peut-on dire, que les spiro-lactones en mettant fin à la poussée de rétention hydro-sodée, facilitent parfois l'évolution favorable de ces différentes perturbations.

4) DANGERS

Bien que ces substances paraissent en elles-mêmes dépourvues d'effets toxiques secondaires, leur emploi comporte des dangers liés à leur activité thérapeutique même.

La crise de diurèse sodée déclenchée par les spiro-lactones dépasse parfois son but et peut plonger brusquement le malade en hypotonie plasmatique grave.

La connaissance de ces faits rend nécessaire une surveillance fréquente des taux de sodium plasmatique et urinaire au cours de tout traitement par les spiro-lactones et implique par conséquent dans presque tous les cas une hospitalisation.

CONCLUSION

Les spiro lactones représentent, dans le traitement des syndromes néphrotiques de l'enfant, une arme thérapeutique prometteuse, mais encore mal connue du point de vue pratique.

C'est la médication de choix de l'œdème néphrotique, préparant le terrain à un éventuel traitement étiologique.

Nous pouvons résumer en six points l'essentiel de notre travail :

- 1) Il est nécessaire de s'assurer de la présence d'un hyperaldostérisme avant d'utiliser les spiro lactones.
- 2) Les spiro lactones déclenchent une natriurèse qui s'accompagne le plus souvent d'une élévation du volume de la diurèse et qui met éventuellement fin à la poussée œdémateuse. C'est par cette activité nouvelle, bien particulière, que ces corps représentent une véritable thérapeutique du syndrome œdémateux du néphrotique.
- 3) Les spiro lactones et les salidiurétiques, par leur mode d'action différent sur la réabsorption tubulaire du sodium, bénéficient respectivement de leur utilisation simultanée. Les salidiurétiques (du type dérivés thiazides) empêchent la réabsorption proximale du sodium et potentialisent la crise de diurèse hydro-sodée déclenchée par les spiro lactones. Ce fait, démontré d'abord chez les cirrhotiques, a été retrouvé chez deux de nos enfants. Les spiro lactones remédient aux inconvénients des salidiurétiques, s'opposent à l'apparition d'une réaction d'hyperaldostérisme, évitent l'hyperkaliurie et l'hypokaliémie indésirables pour les malades.
- 4) Ils n'ont pas d'action anti-inflammatoire et ne semblent pas améliorer directement la protéinurie, bien que dans quelques rares cas on puisse discuter un effet éventuel.
- 5) Dans les cas où une corticothérapie est indiquée, les spiro lactones ont permis, semble-t-il, d'utiliser des doses nettement moins élevées chez quatre de nos malades. Dans un de nos cas, la spironolactone a, selon les apparences, rendu tolérable une corticothérapie dangereuse pour le malade.

6) Il est indispensable de n'entreprendre un traitement par les spirolactones qu'en milieu hospitalier :

— afin de suivre régulièrement l'évolution clinique et surtout biologique par un contrôle répété des électrolytes urinaires et sanguins ;

— et d'éviter ainsi des accidents graves de déshydratation en rapport avec une déplétion hydro-saline trop rapide.

Ces quelques observations manquent d'un certain recul pour nous permettre d'établir des conclusions définitives sur le rôle thérapeutique des spirolactones au cours des syndromes néphrotiques de l'enfant ; mais les premiers résultats déjà publiés, joints à ceux que nous apportons, sont très encourageants.

Nous nous proposons, dans un prochain avenir, de continuer cette première étude en distinguant les effets des spirolactones seules ou associées aux salidiurétiques selon les différentes lésions anatomo-pathologiques rencontrées et selon les circonstances d'évolution de la néphrose. Il pourra s'agir soit de néphrose vue à la première poussée et non encore traitée, soit de syndrome néphrotique déjà traité par la corticothérapie, mais dont l'utilisation a dû être arrêtée en raison d'incidents sévères comme les poussées hypertensives, ou en raison de signes évidents de dénutrition protéique.

Enfin il nous paraîtra intéressant d'associer, à cette étude comparative de l'activité des spirolactones dans les différents syndromes néphrotiques de l'enfant, celle des variations de l'aldostéronurie au cours du traitement, en distinguant les résultats obtenus en cure continue ou discontinue.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
JULIEN MARIE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN (A.C.). — The clinic pathologic meaning of the nephrotic syndrome. (*Am. J. Med.*, 1955, 18, 2, 277.)
2. AMBROSOLI (S.), BARONIO (G.), FERIOLI (V.), AUDREUCA (V.E.). — Esperienze cliniche con lo spiro lactone SC.9420, trattamento diuretico delle sindromi edemigene. (*Giornali di Clinica Medica*, 1960, 41, 7, 902-928.)
3. BARTTER (F.C.), LIDDLE (G.W.), DUNCAN (L.E. Jr), BARBER (J.K.) and DELEA (C.). — The regulation of aldosterone secretion in man: the role of fluid volume. (*J. Clin. Invest.*, novembre 1956, 35, 1306.)
4. BARTTER (F.C.), MILLS (I.H.), BIGLIERI (E.G.) and DELEA (C.). — Studies on the control and physiologic action of aldosterone. (*Recent Progress in Hormon Research*, 1959, 15, 311-335.)
5. BARTTER (F.C.), in BARTTER (F.C.) editor. — The clinical use of aldosterone antagonists. (Springfield, Illinois, U.S.A., 1960, 208 p. Charles C. Thomas, Publisher.)
6. BELL (E.T.). — Renal diseases. (Philadelphia, 1956. Lea et Febiger.)
7. BERGER (J.). — Démembrement morphologique de la glomérulo-néphrite membraneuse. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 12 mai 1961.)
8. BERNARD (R.), SANSOT (M.), DAVID (P.). — Avantages d'une thérapeutique précoce, prolongée et continue des syndromes néphrotiques de l'enfant. A propos de 50 observations. (*Annales de Pédiatrie*, 24 mai 1960, 1547.)
9. BLOCH (R.B.). — L'aldostérone, étude physiopathologique. (*Thèse*, Strasbourg, 1959.)
10. BOUISSOU (J.), RÉGNIER (Cl.). — Le syndrome néphrotique en apparence primitif. Etude histologique et électronique. (*Annales d'Anat. Path.*, juillet-septembre 1960, 5, 3, p. 363.)
11. CELLA (J.A.), BROWN (E.A.), BURTNER (R.R.). — Steroidal aldosterone blockers. (*J. Org. Chem.*, 1959, 24, 743.)
12. CELLA (J.A.), KAWAGA (C.M.). — Steroidal lactones. (*J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 4808.)

13. COPPAGE (W.S.), ISLAND (D.), SMITH (M.) and LIDDLE (G.W.). — Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chemical inhibition of 11-B-hydroxylation. (*J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 2101-2110.)
14. COPPAGE (W.S.), LIDDLE (G.W.). — Mode of action and clinical usefulness of aldosterone antagonists. (*Annals of New York Acad. of Sciences*, 11 octobre 1960, vol. 88, 815-822.)
15. CROSNIER (J.), OUDIER (P.), GRATAN (J.P.). — Le traitement hormonal de la néphrose lipôidique. (*Revue du Praticien*, 21 février 1959, n° 6, 641.)
16. CROSNIER (J.). — Démembrement de la néphrose lipôidique. (*Vie Médicale*, mai 1961, 42, 615-623.)
17. DAESCHNER (C.W.). — Factors involved in pathogenesis of renal edema: role of aldosterone, and posterior pituitary antidiuretic hormone; in edema: mechanisms and management. (Edited by J.H. Moyer and M. Fuchs, Philadelphia, 1960, 316-324 [W.B. Saunders Co].)
18. DAVIDSON (T.), COPPAGE (W.), LIDDLE (W.). — Les effets des stéroïdes 17-spirolactones, sur la sécrétion, l'élimination et le métabolisme de l'aldostérone chez l'homme. (Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tenn., U.S.A.)
19. DEBRÉ (R.), MARIE (J.), ROYER (P.), LÉVÊQUE (B.), KAPLAN (L.). — Pronostic éloigné du syndrome néphrotique de l'enfant. (*Annales de Pédiatrie*, 24 février 1960.)
20. DEBRÉ (R.), ROYER (P.), LÉVÊQUE (B.), MINA (Z.). — Le traitement discontinu, prolongé, du syndrome néphrotique de l'enfant par l'A.C.T.H. et la cortisone. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1956, 32, 263.)
21. EDER (H.A.), LAUSON (H.D.), CHINARD (F.P.), GRIEF (R.L.), COTZIES (G.C.), VAN SLYKE (D.D.). — Study of mechanisms of edema formation in patients with the nephrotic syndrome. (*J. Clin. Invest.*, 1954, 33, 636.)
22. ETIENNE-MARTIN (P.), KLEPPING (Cl.), BARTHES (J.), GUÉRIN (J.), DUSSERRE (Mme). — Syndrome néphrotique pur traité par spiro lactone au cours d'une maladie de Besnier-Boeck-Schauman à détermination pulmonaire, hépatique et osseuse. (*Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 6 mars 1961.)
23. FABRE (J.). — Les œdèmes: physio-pathologie et traitement de la rétention de sel et d'eau. (1 vol., Paris, Masson éd., 1960.)
24. FABRE (J.), MULLER (A.F.), GAULTHER (A.), PÉRIER (Cl.). — Le rôle de l'aldostérone dans le syndrome néphrotique et l'emploi des cortico-stéroïdes dans le traitement de cette affection. (*Bruxelles Médical*, 14 septembre 1958, n° 36, 1457-1483.)
25. FARQUHAR (M.G.), VERNIER (R.L.), GOOD (R.A.). — The application of electron microscopy in pathology: study of renal biopsytissues. (*Schw. Med. Wochenschrift*, 27 avril 1957, 87, 17, 501-510.)

26. FARRELL (G.). — The physiological factors which influence the secretion of aldosterone. (*Recent Progress in Hormon research*, 1959, 15.)
27. FARRELL (G.). — Regulation of aldosterone regulation. (*Physiological reviews*, octobre 1958, 38, 709.)
28. FRIEDBERG (C.K.). — Clinical pharmacology and therapeutic use of spiro-lactones, antialdosterone agents. (In *Edema: mechanisms and management* edited by Moyer J.H. and Fuchs M., Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1960, 316-324.)
29. FRITEL (D.), LAGRUE (G.). — Les troubles du métabolisme lipidique dans les syndromes néphrotiques. (*Revue du Praticien*, 21 février 1959, IX, 6, 633-641.)
30. GABILAN (J.C.). — Originalité du syndrome néphrotique de l'enfance. (*Vie médicale*, mai 1961, 42, 629-635.)
31. GANTT (C.L.). — Aldosterone antagonists. (*New York State J. Med.*, 1^{er} mars 1961, 61, 5, 756-770.)
32. GENEST (J.). — Observations on effects of spiro-lactone in the nephrotic syndrome. (In *Clinical Use of Aldosterone Antagonists* edited by Bartter F.C., Springfield Illinois Charles C. Thomas Publisher, 1960, 186-194.)
33. GIROUD (C.). — The role of aldosterone excretion in sodium. Retention in experimental nephrosis. (*Proc. Eleventh Annual Conference on the nephrotic syndrome*, edited by Jack Metcoll, National Kidney Disease Foundation, Inc., 1960, p. 155.)
34. GOLD (E.M.), KENT (J.R.) and FORSHAM (P.H.). — Emploi en clinique d'une nouvelle substance, le méthopyrapone (SU. 4885) à des fins diagnostiques dans les syndromes hypophysaires et cortico-surrénaux. (*Ann. of Int. Med.*, février 1961, 54, 2, 185-188.)
35. HABIB (R.). — Les principaux aspects histo-pathologiques des syndromes néphrotiques. (*Vie Médicale*, mai 1961, 42, 653-667.)
36. HARTEMAN. — Efficacité de l'association spiro-lactone - hydrofluméthiazide dans le traitement d'un syndrome néphrotique de l'adulte. (*Société Médicale des Hôpitaux de Nancy*, 23 novembre 1960.)
37. HERTZ (R.), PITMAN (J.A.), GRAFF (M.M.). — Amphenome toxicity and effects on adrenal and thyroid function in man. (*J. Endocr. and Metab.*, 16, 1956, 705.)
38. HEYMANN (W.). — Pathogenesis of the nephrotic syndrome. Considerations based on clinical and experimental studies. (*The J. of Pediatrics*, mai 1961, 58, 5, 609-619.)
39. HILD (R.), KRUCK (F.). — Les spiro-lactones antagonistes de l'aldostérone clinique. (*Klinische Wchr.*, 15 février 1961, 39, 4, 178-181.)

40. HOOD (G.), HILL (R.), PITTMAN (A.), FARMER (A.). — Studies on the metabolic effects of spiro lactone in man. (*Ann. of the New York Acad. of Sciences*, 11 octobre 1960, 88, 864-881.)
41. JEUNE (M.), SALLE (B.), OUGEAUT (R.), Mme BONNEFOY (S.). — A propos d'une néphrose lipoïdique pure de l'enfant traitée par une spiro lactone. (*Communication à la Société Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 6 mars 1961.)
42. KAGAWA (C.M.), CELLA (J.A.), VAN ARMAN (C.G.). — Blocking the renal electrolyte effects of mineralo-corticoids with synthetic steroidal lactones. (*40th Meeting of the Am. Chem. Soc. (Abstr.)*, 1958, 18, San Francisco.)
43. KAGAWA (C.M.). — Biological effects of steroidal lactone that block aldosterone. (*135th Meeting of the Am. Chem. Soc. (Abstr.)*, 1959, 2, Boston.)
44. KAGAWA (C.M.), CELLA (J.A.), VAN ARMAN (C.G.). — Action of new steroids in blocking effect of aldosterone and DOCA on salt. (*Science*, 1957, 126, 1015.)
45. KAGAWA (C.M.), STURTEVANT (F.M.), VAN ARMAN (C.G.). — Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. (*J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 1959, 126, 123.)
46. KAGAWA (C.M.). — Blocking the renal electrolyte effects of mineralocorticoids with an orally active spiro lactone. (*Endocrinology*, 1960, 67, 125-132.)
47. LAGRUE (G.). — Aspect clinique et biologique de 60 cas de néphrose lipoïdique. (*Thèse*, Paris, 1954.)
48. LAGRUE (G.). — Physio-pathologie de l'hyperlipémie des syndromes néphrotiques. (*Pathologie et Biologie (Sem. des Hôp.)*, mars 1957, 33, 671-678.)
49. LAGRUE (G.), TRUFFERT (J.). — Biochimie des lipides et des lipo-protéines dans les syndromes néphrotiques de l'enfant. (*Pathologie et Biologie (Sem. des Hôp.)*, mars 1957, 33, 659.)
50. LAGRUE (G.). — Quelques étiologies rares des syndromes néphrotiques. (*Vie Médicale*, mai 1961, 42, 623-629.)
51. LAROCHE (Cl.), LAGRUE (G.), SAMARCQ (P.). — Le syndrome néphrotique. Etio-pathogénie et traitement. (*Strasbourg Médical*, janvier 1960, 11, n° 1.)
52. LELONG (M.), VIALATTE (J.), CANLORBE (P.), STAGE (P.), LE TAN VINH, LAMARCQ (P.), LAGRUE. — La biopsie chirurgicale dans les syndromes néphrotiques de l'enfant. (*Arch. Franç. de Péd.*, 1960, XVII, 1, 1-13.)
53. LIDDLE (G.W.). — Aldosterone antagonists. (*Arch. Int. Med.*, 1958, 102, 998-1004.)
54. LIDDLE (G.W.). — Sodium diuresis induced by steroidal antagonist of aldosterone. (*Science*, 1957, 126, 1016.)
55. LINQUETTE (M.). — Inhibiteurs et antagonistes de l'aldostérone. (*Lille Médical*, 1958, 3, 12.)

56. LUETSCHER (J.A.), JOHNSON (B.B.). — Observations on the sodium (retaining corticoid aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema. (*J. Clin. Invest.*, 1954, 33, 1441.)
57. LUETSCHER (J.A.), NEHER (R.), WETTSTEIN (A.). — Isolation of crystalline aldosterone from the urine of a nephrotic patient. (*Experientia*, 1954, 10, 456.)
58. MACH (R.S.), VEYRAT (R.). — Emploi et abus des nouveaux diurétiques. (*Praxis*, 1961, 12, 260.)
59. MACH (R.S.), VEYRAT (R.). — Les effets secondaires indésirables des nouveaux diurétiques. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 29 avril 1960.)
60. MACH (R.S.), MULLER (A.F.). — Physiopathologie et clinique de l'aldostérone. (*Bruxelles Médical*, 1956, 36, 2131.)
61. MACH (R.S.), MACH (E.). — L'aldostérone endogène. Essai d'une classification des états d'hyperaldostéronisme. (*Revue Franç. d'Etudes cliniques et biologiques*, 1956, 1, 619-630.)
62. MAC CRORY (W.W.), EBERLEIN (W.R.). — The nature of the sodium diuresis produced by « an aldosterone antagonist » spiro lactone. (*J. Clin. Invest.* (Abstr.), 1958, 37, 917.)
63. MALLET (R.), BOUCHARD (R.), PRIEUR (F.), GUEDON (J.). — Traitement de certains œdèmes néphrotiques par l'association de chlorothiazide et d'une spiro lactone. (*Société de Pédiatrie*, séance du 18 avril 1961.)
64. MANNING (R.T.), BEHRLE (F.C.). — Use of spironolactone in renal edema. Effectiveness and association with hyperkalemia. (*J.A.M.A.*, 3 juin 1961, 176, 9, 769-772.)
65. METCOFF (J.), JANEWAY. — Studies on the pathogenesis of nephrotic edema with particular emphasis upon changes in renal hemodynamics and the metabolism of electrolyte and proteins. (*J. of Pediatrics*, mai 1961, 58, 5, 640-685.)
66. MÉRIEL (P.), SOREL (R.), SUC (J.M.), PUTOIS (J.), RÉGNIER (C.), DUPONT (H.). — Application de la microscopie électronique dans les syndromes néphrotiques de l'enfant. (*Soc. Péd. Paris*, 16 février 1960.)
67. MICHIELSEN (P.). — L'apport de la microscopie électronique à la connaissance du syndrome néphrotique. (*Actualités néphrotiques de l'Hôpital Necker*, 1960, p. 149.)
68. MILLIEZ (P.), FRITEL (D.), LAGRUE (G.). — Traitement des syndromes néphrotiques de l'enfant et de l'adulte. (*Revue du Praticien*, 21 mars 1961, 911.)
69. MULLER (A.F.). — Œdèmes et aldostérone. (*Médecine et Hygiène*, 30 juillet 1960, n° 470, 503-505.)

70. MULLER (A.F.). — Aldostérone et œdèmes : physiopathologie de l'aldostérurie dans la néphrose lipéidique et l'insuffisance cardiaque. (*Schw. Med. Wschrft.*, 17 octobre 1959, 1093.)
71. PACHIOLO (R.), CHELI (E.), LAVAGNA (E.). — Le pronostic de la néphrose lipéidique traitée par les hormones stéroïdes en cures discontinues et prolongées (considérations sur 41 cas traités en six ans). (*Arch. Franç. de Pédiatrie*, t. 16, 7, 915, 1959.)
72. PUTOIS (J.). — La ponction biopsie du rein ; structure et ultra-structure du rein normal et pathologique. (*Thèse*, Toulouse, 1959.)
73. RÉGNIER (Cl.). — Etude histologique et électronique du rein normal et pathologique de l'enfant. (*Thèse*, Toulouse, 1959.)
74. RÉGNIER (Cl.), BOUISSOU. — Les syndromes néphrotiques de l'enfant (corrélations cliniques et anatomiques par l'étude simultanée au microscope optique et électronique. (*Arch. Franç. de Pédiatrie*, 1960, 17, 5, 627.)
75. REYNAUD (M.). — Les œdèmes hyperaldostéroniques. (*Thèse*, Marseille, juin 1961.)
76. ROMANI (J.D.), Mme KELLER (A.). — Etude des effets métaboliques de la spiro lactone SC. 9420 chez l'homme. (*Annales d'Endocrinologie*, mai-juin 1961, 357-366.)
77. ROSS (E.J.), BETHUNE (J.E.). — Antagonism between the effect of aldosterone and a synthetic steroid lactone on the renal excretion of sodium and potassium in man. (*Lancet*, 1959, vol. 1, 127-129.)
78. ROSS (E.J.), WINTERNITH (W.W.). — L'action d'un antagoniste de l'aldostérone sur la réponse rénale à la restriction sodique. (*Clin. Science*, février 1961, 20, 1, 143-148.)
79. ROSS (E.J.). — Importance of potassium supplements during the use of spironolactone and thiazide diuretics. (*Br. Med. J.*, 27 mai 1961, 1508-1510.)
80. ROUILLER (Ch.). — La contribution de la microscopie électronique à l'étude du rein normal et pathologique. (*Schw. Med. Wschrft.*, 21 janvier 1961, 3, 65-73.)
81. ROYER (P.). — Traitement du syndrome néphrotique. (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, novembre 1959, 79, 11, 738-748.)
82. ROYER (P.). — Pronostic du syndrome néphrotique de l'enfant. (*Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1960, 166-176.)
83. SCHREINER (G.E.). — Use of diuretics in edema of renal origin. (In *Edema mechanisms and management*, edited by Moyer J.H. and Fuchs M. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1960, 540-547.)
84. SCHWARTZ (J.), BLOCH (J.). — Propriétés diurétiques d'une spiro lactone. (*Strasbourg Médical*, février 1961, 103.)

85. SIEGENTHALER (W.), TRUNGER. — Neure Erfahrungen in der behandlung mit diuretica. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 4 février 1961, 91, 5, 146-150.)
86. SIEGENTHALER (W.), TRUNGER (B.). — Aldosteron und aldosteron antagonisten in der pathogenese und therapie des œdemes. (*Deutsch. Med. Wschrft.*, 3 février 1961, 86, 5, 213-217.)
87. SLATER (J.D.H.), MOXHAM (A.), HURTER (R.), NABARRO (J.D.N.). — Clinical and metabolic effects of aldosterone antagonism. (*Lancet*, 1959, 2, 931.)
88. SOREL (R.), BARDIER (A.), BOUISSOU (H.), DALOUS (A.), RÉGNIER (Cl.). — L'apport de la microscopie électronique dans les syndromes néphrotiques de l'enfant. (*Soc. Pédiatrie Paris*, 16 février 1960.)
89. SOREL (R.), BARDIER (A.), BOUISSOU (H.), DALOUS (A.), RÉGNIER (Cl.), Mme SALANOVA, MARTINEZ (J.). — Utilisation de la spiro lactone dans les syndromes néphrotiques de l'enfant. (*Soc. de Méd., Chirurgie et Pharmacie*, Toulouse, 25 avril 1961.)
90. STEWART (W.K.), CONSTABLE (L.). — The diuretic response to hygroton, mersalyl and aldactone. (*The Lancet*, 11 mars 1961, 1, 523-530.)
91. STREETEN (D.H.P.). — The spiro lactones. (*Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1961, 2, 3, 359-373.)
92. TAYLOR (F.F.), FALCON (W.W.). — The role of potassium in natriuretic response to a steroidal lactone (SC. 9420). (*J. Clin. Endocr. and Met.*, 1959, 19, 1683-1687.)
93. TRUNGER (B.). — Untersuchungen zum problem des sekundären hyperaldosteronismus bei ödemkranken. (*Helv. Med. Acta*, 1960, 27, 2, 113-154.)
94. VANDER (A.J.), WIDDLE (W.S.), MALVIN (R.L.). — Stop-flow analysis of aldosterone and steroidal antagonist SC. 8109, on renal tubular sodium transport kinetics. (*Proc. Soc. Exper. and Med.*, 1960, 103, 525-527.)
95. VANDER (A.J.) and others. — Effects of adrenalectomy and aldosterone on proximal and distal tubular sodium reabsorption. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, novembre 1958, 99, 323.)
96. VERLIAC (F.), BASTIN (R.), GUIBE (Cl.), Mlle BAROIS. — Enfant de trois ans ayant un syndrome néphrotique traité de puis sept mois par une spiro lactone. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, n° 27-28, 926.)
97. VERMORY (A.). — Médicaments diurétiques dans le syndrome néphrotique. (*Bruxelles Médical*, 12 avril 1959, 521.)
98. VERNIER (R.L.), WORTHEN (H.G.), GOOD (R.A.). — The pathology of the nephrotic syndrome. (*The J. of Pediatrics*, mai 1961, 58, 5, 620-633.)
99. VÉSIN (P.). — L'aldostérone et les spiro lactones. (*Concours Médical*, 4 février 1961, 597.)

100. VÉSIN (P.). — L'aldostérone, régulation de la sécrétion chez le sujet normal et œdémateux. (*Presse Médicale*, 66, 1958, 507-509.)
101. VEYRAT (R.), ENGEL (E.), DUCOMMUN (P.), MULLER (A.P.). — Etude de l'action natriurique d'un antagoniste de l'aldostérone, le spiro lactone SC. 9420. (*Schw. Med. Woch.*, 1960, 18, 494-497.)
102. VEYRAT (R.). — Conduite d'un traitement diurétique. (*Médecine et Hygiène*, 30 juillet 1960, 504-506.)
103. WOLFF (H.P.), KOCZOREK (K.R.), BUCHBORN (E.). — Aldosteronumia in oedema. (In Muller A.F. and O'Conner C.P. Editors. *Am. International Symposium on Aldosterone*. Boston. Little Brown and Company, 1958, 193.)

